

Deutscher Rheumatologiekongress 2024

18. – 21. September 2024 | Congress Center Düsseldorf

52. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie (DGRh)

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

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

ABSTRACTBAND

Herausgeber:

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie und Klinische Immunologie e. V.
Wilhelmine-Gemberg-Weg 6, 10179 Berlin

www.dgrh-kongress.de

Foto: © T. Schönauer



Deutsche Gesellschaft
für Rheumatologie und
Klinische Immunologie e.V.

Inhaltsverzeichnis

COVID-19

| | |
|---|----|
| CO.01 | 22 |
| Prognostische Faktoren bei Patienten auf Intensivstation mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und COVID-19: Einblicke aus einer retrospektiven Kohortenstudie | 22 |
| CO.02 | 24 |
| Akzeptanz, Impfskepsis und Inanspruchnahme des SARS-CoV-2-Impfstoffs in einer Kohorte von Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen (ERE) | 24 |

Der besondere Fall

| | |
|--|----|
| FA.01 | 28 |
| Myalgien in atypischer Lokalisation - eine PET-CT deckt auf | 28 |
| FA.02 | 30 |
| An Old Enemy | 30 |
| FA.03 | 32 |
| Kieferschmerzen als seltene Beteiligung einer CRMO oder (rheumatische) Läuse und Flöhe? | 32 |
| FA.04 | 34 |
| Fibromyalgie oder Kolibri? | 34 |
| FA.05 | 36 |
| Unklare rasch progrediente Myositis mit Gehunfähigkeit nach akuter Mykarditis (Coxsackie- und Enterovirus) | 36 |
| FA.06 | 38 |
| Kopfschmerzen und hohes CRP – ganz klar RZA!? | 38 |
| FA.07 | 40 |
| 28-jähriger Mann mit starken Schmerzen am kleinen Finger | 40 |
| FA.08 | 42 |
| Wenn der Kniegelenkerguss übrig bleibt | 42 |
| FA.09 | 44 |
| Vom B-Zell-Lymphom zur Kollagenose - CAR T-Zell-Therapie bei Beteiligung des Zentralen Nervensystems | 44 |
| FA.10 | 46 |
| Proximale Hautatrophie und positive Anti-NOR-90-Antikörper - atypische Präsentation einer Systemischen Sklerodermie? | 46 |
| FA.11 | 49 |
| E2: Exot und Eosinophilie stiften Verwirrung in der Rheumatologie | 49 |
| FA.12 | 51 |
| „It’s not Lupus“ | 51 |
| FA.13 | 53 |
| Ungewöhnliche Manifestation einer seltenen Erkrankung | 53 |

| | |
|---|----|
| FA.14..... | 57 |
| Ein langer Weg zur Diagnose – das STING-Syndrom..... | 57 |
| FA.15..... | 59 |
| Von Kopfschmerzen, Polydipsie und HNO-Symptomen zur rheumatologischen Rare Disease | 59 |
| FA.16..... | 61 |
| Gradwanderung zwischen Thrombosen und Blutungsrisiko | 61 |
| FA.17..... | 63 |
| Die haarigen Nieren beenden den Tanz um die Knie..... | 63 |
| FA.18..... | 65 |
| Diffuse alveolar hemorrhage is life- threatening – it’s rare, but be aware! | 65 |
| FA.19..... | 67 |
| Eine seltene Manifestation einer seltenen Erkrankung..... | 67 |
| FA.20..... | 70 |
| eGPA/HES mit Myokarditis nach Dupilumab-Therapie: Paradoxer Zufall oder Kausalität? Drei Fälle aus der Ambulanz..... | 70 |
| FA.21..... | 72 |
| Bakterielle oder nichtbakterielle Osteomyelitis, CRMO oder doch eine Juvenile idiopathische Arthritis ... | 72 |
| FA.22..... | 74 |
| Steroidrefraktäre Polymyalgia Rheumatica mit exorbitant hohem Procalcitonin. Alles Sepsis oder was?.. | 74 |
| FA.23..... | 77 |
| Anti-MPO-Antikörper = Vaskulitis? | 77 |
| FA.24..... | 79 |
| Inflammatorischer Tumor als Differentialdiagnose zum Fiebersyndrom..... | 79 |
| FA.25..... | 81 |
| Manchmal ist es nicht das Herz | 81 |
| FA.26..... | 83 |
| Gefährliche Körperverletzung. Die Rheuma-Polizei bittet um Ihre Mithilfe! Gesucht wird eine mutmaßlich autoinflammatorische Diagnose, die sich wiederholten Fahndungsversuchen entzogen hat. | 83 |
| FA.27..... | 85 |
| Staphylococcus lugdunensis als Ursache einer destruierend verlaufenden septischen Arthritis bei zwei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis..... | 85 |
| FA.28..... | 87 |
| NSAR und Hämarthros - Nicht immer Hämophilie | 87 |
| FA.29..... | 89 |
| Arthralgien bei Psoriasis vulgaris – manchmal lohnt ein zweiter Blick | 89 |
| FA.30..... | 91 |
| Ungewöhnliche renale Manifestation einer Systemerkrankung..... | 91 |
| FA.31..... | 93 |
| Oligoarthritis der großen Gelenke: Manifestation einer rheumatoiden Arthritis? | 93 |
| FA.32..... | 96 |
| Ein ungewöhnlicher Fall einer intramuskulären Vaskulitis..... | 96 |

| | |
|--|-----|
| FA.33..... | 99 |
| Abszess oder kein Abszess, das ist hier die Frage | 99 |
| FA.34..... | 101 |
| Persistierende Inflammation bei einem 13- jährigen Jungen | 101 |
| FA.35..... | 104 |
| 16-jährige Patientin mit Augenschmerzen | 104 |
| FA.36..... | 106 |
| Die Partyvaskulitis | 106 |
| FA.37..... | 108 |
| Behandlung einer Granulomatose mit Polyangiitis bei metastasiertem Melanom | 108 |
| FA.38..... | 110 |
| Psoriasis plus. It's all in the family..... | 110 |
| FA.39..... | 112 |
| Atypische Coxitis - Woran muss ich noch denken? | 112 |
| FA.40..... | 114 |
| Therapierefraktäre juvenile Polyarthritits | 114 |
| FA.41..... | 116 |
| Kopferbrechen wegen verdickter Meningen..... | 116 |
| FA.42..... | 119 |
| MPO-ANCA-assoziierte Vaskulitis mit akutem Nierenversagen nach Beendigung der remissionserhaltenden Therapie – ein klarer Fall? | 119 |
| FA.43..... | 121 |
| Der gestörte Gang zum Rheumatologen | 121 |
| FA.44..... | 123 |
| Irreführende Dorsalgien | 123 |

Diagnostik & Bildgebung

| | |
|--|-----|
| DI.01 | 126 |
| Zeigen pulmonal asymptomatische Patienten bei der Erstdiagnose einer entzündlich rheumatischen Erkrankung eine Lungenbeteiligung auf? | 126 |
| DI.02 | 128 |
| [68Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT zur Untersuchung entzündlicher Prozesse bei Polymyalgia rheumatica | 128 |
| DI.03 | 131 |
| Shear-Wave-Elastografie der Muskulatur bei Systemischer Sklerodermie und Idiopathischen Inflammatorischen Myositiden..... | 131 |
| DI.04 | 136 |
| [68Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT zur Darstellung vaskulärer Entzündungen bei Riesenzellerarteriitis..... | 136 |
| DI.05 | 139 |
| Optimierung des differentialdiagnostischen Prozesses rheumatischer Erkrankungen mittels Fluoreszenzbildgebung (FOI) | 139 |

| | |
|--|-----|
| DI.06 | 143 |
| Diagnostische Wertigkeit eines neuen Markers der hochauflösenden Infrarot-Thermografie bei PatientInnen mit Arthritis. Ein Vergleich mit Arthrosonographie..... | 143 |
| DI.07 | 145 |
| Künstliche Intelligenz (AI) basierenden Quantifizierung der pulmonalen HRCT (AlpqHRCT) bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen und interstitieller Lungenerkrankungen - Eine vergleichende Studie zur Lungenfunktion und HRCT-Mustern | 145 |
| DI.08 | 147 |
| Charakterisierung und Differenzierung der präklinischen RA und PsA mittels klinischer und bildgebender Parameter – Ist die Prädiktion einer Arthritis möglich?..... | 147 |
| DI.09 | 150 |
| Validation of a screening strategy for psoriatic arthritis based on musculoskeletal ultrasound by dermatologists, second interim results from the multicentric observational DerminUS study..... | 150 |
| DI.10 | 153 |
| Mikrovaskuläre Untersuchungen der Retinalen Gefäße mittels OCTA beim primären Sjögren Syndrom . | 153 |
| DI.11 | 155 |
| Microvascular Imaging der Fingerbeere zur Differenzierung zwischen primärem und sekundärem Raynaud-Syndrom | 155 |
| DI.12 | 158 |
| Diagnostische Wertigkeit der optisch-spektralen Transmissionsbildgebung (HandScan) bei PatientInnen mit Arthritis: Assoziation mit MRT-Ergebnissen | 158 |

Epidemiologie & Versorgungsforschung

| | |
|--|-----|
| EV.01 | 161 |
| Evaluation von RheCORD PLUS als Digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) im Rahmen der Evaluationsstudie RHPID | 161 |
| EV.02 | 165 |
| Consensus on the disease manifestations of hypereosinophilic syndrome | 165 |
| EV.03 | 168 |
| Data Nexus - Klinische und wissenschaftliche Forschungsplattform zur Sekundärnutzung von 'real word data' mit KI-Methoden – erste Analyse der Einwilligungsquoten des Broad Consent | 168 |
| EV.04 | 171 |
| Therapiekontinuität von TNFi-Biosimilars und ihren Originals in der Versorgung rheumatoider Arthritis: Einblicke von RABBIT | 171 |
| EV.05 | 174 |
| Einfluss einer Lebensstilberatung über eine mobile Applikation auf die Kontrolle der Krankheitsaktivität bei entzündlicher Arthritis: Eine einfach verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie..... | 174 |
| EV.06 | 176 |
| Ein Drittel der Frauen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen hat Schwierigkeiten bei der Versorgung ihres Kindes | 176 |

| | |
|---|-----|
| EV.07..... | 178 |
| Verlauf von Rehabilitationsmaßnahmen und Einfluss der Corona-Pandemie in rheumatologischen Versorgungszentren (Kerndokumentation) im Vergleich zu den allgemeinen DRV-Maßnahmen | 178 |
| EV.08..... | 182 |
| Patient journey to diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndrome in Europe and the United States: evidence from a real-world survey in clinical practice..... | 182 |
| EV.09..... | 185 |
| Elektronische Gesundheitskompetenz und Krankheitsaktivität bei Menschen mit rheumatischen Erkrankungen: Daten einer Querschnittuntersuchung..... | 185 |
| EV.10..... | 188 |
| RFA (Rheumatologische Fachassistenz) basierte Sprechstunde: Struktur, Effizienz und Beurteilung durch die Patienten..... | 188 |
| EV.11..... | 191 |
| Potentielle Einflussfaktoren auf die Entwicklung von opportunistischen Pilzinfektionen bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis | 191 |
| EV.12..... | 194 |
| Effektivität manueller Terminvergabe gegenüber automatisierten und KI-gestützten Ansätzen für die rheumatologische Erstvorstellung | 194 |
| EV.13..... | 196 |
| Die Mehrheit der axSpA-Patient:innen hat eine eingeschränkte Arbeitsfähigkeit – Daten aus dem RABBIT-SpA-Register..... | 196 |
| EV.14..... | 199 |
| Häufigkeit, Diagnose und Management der Riesenzellarteriitis in Deutschland – Datenbankanalyse von Versichertendaten | 199 |
| EV.15..... | 202 |
| Unterscheidet sich die rheumatologische Versorgung in Stadt und Land? Daten aus der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren | 202 |
| EV.16..... | 205 |
| Screen for Early Diagnosis II - Delegierbarkeit von Teilaufgaben der rheumatologischen Erstversorgung an qualifizierte Fachassistenz | 205 |
| EV.17..... | 207 |
| Influenza- und Pneumokokkenimpfrate während der SARS-CoV-2-Pandemie bei Patienten mit und ohne entzündlich-rheumatische Erkrankungen (ERE) gestiegen, aber noch nicht zufriedenstellend | 207 |
| EV.18..... | 210 |
| Herz unter Druck: Eine Analyse der kardiovaskulären Risikofaktoren bei Rheuma-Patienten im Rahmen der KOMO-R-Studie..... | 210 |
| EV.19..... | 212 |
| Rheuma-VOR: Wartezeiten, Beschwerdedauer und Distanzen differenziert nach Erkrankungsbildern und Bundesländern..... | 212 |
| EV.20..... | 214 |
| Komorbiditätsmanagement bei ambulanten rheumatologischen Patienten: Eine Untersuchung von Krebsvorsorge und Impfstatus in der KOMO-R-Studie..... | 214 |

| | |
|--|-----|
| EV.21 | 217 |
| Effekt der RFA-Visite auf die Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (ERFASS-Studie) | 217 |
| EV.22 | 220 |
| ERIN - Register zur Erfassung rheumatischer Immuntherapie-bedingter Nebenwirkungen: Die ersten Erfahrungen | 220 |
| EV.23 | 222 |
| Nutzung und Perspektiven künstlicher Intelligenz in der Rheumatologie – Ergebnisse einer Umfrage unter Rheumatolog:innen in Deutschland | 222 |
| EV.24 | 225 |
| reclarit, eine digitale Gesundheitsanwendung verbessert die mentale Lebensqualität bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis (RA) | 225 |
| EV.25 | 227 |
| Häufigkeit, Diagnose und Management der Polymyalgia rheumatica in Deutschland – Datenbankanalyse von Versichertendaten..... | 227 |
| EV.26 | 230 |
| Welches Potential hat ChatGPT für eine qualifizierte Patienteninformation? Versuch einer systematischen Analyse | 230 |
| EV.27 | 232 |
| Sind Patient: innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen bereit für die Behandlung mit medizinischem Cannabis? Ergebnisse einer Chatbot-basierten Umfrage | 232 |
| EV.28 | 236 |
| Soziale Media in der Myositis-Versorgung - Zwischenergebnisse einer explorative Mixed-Methods-Studie unter Myositis-Patient*innen (SociMyo) | 236 |
| EV.29 | 238 |
| Faktoren im Zusammenhang mit Suizidgedanken bei Patienten mit entzündlich rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen: eine Fall-Kontroll Studie | 238 |
| EV.30 | 241 |
| Asymptomatische Gichtmanifestation – ein relevantes Problem beim diabetischen Fußsyndrom?..... | 241 |
| EV.31 | 243 |
| Effekt depressiver Symptome auf Remission bei axSpA-Patienten: eine Analyse aus der RABBIT-SpA-Kohorte | 243 |
| EV.32 | 247 |
| Einführung der rheumatologischen Dokumentationsplattform RheDAT als Grundlage für leitliniengerechte Versorgung, Register, Studien und Versorgungsprojekte..... | 247 |
| EV.33 | 249 |
| Veränderungen im Therapiespektrum und sinkende Krankheitsaktivität bei systemischer Sklerose: Daten aus der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren 1993-2022..... | 249 |
| EV.34 | 252 |
| Optimizing Referral to Rheumatology – a new strategy to prevent referral of patients with low likelihood of an inflammatory rheumatic disease | 252 |

| | |
|--|-----|
| EV.35..... | 254 |
| Digitale Symptom-Checker in der Rheumatologie: Eine qualitative Studie zur Akzeptanz und Wirksamkeit von Rheumatic?..... | 254 |
| EV.36..... | 256 |
| Angstsymptomatik und depressive Symptomatik sind bei Patient:innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen unterdiagnostiziert – Erfahrungen aus einer Hochschulambulanz..... | 256 |
| EV.37..... | 259 |
| Clinical and Economic Burden of Polymyalgia Rheumatica in Patients with an Inadequate Response to Glucocorticoids or Glucocorticoids Taper in a Real-World Setting..... | 259 |
| EV.38..... | 263 |
| Rheuma hautnah – Qualifizierung von Betroffenen für Ausbildungseinheiten in den Gesundheitsfachberufen | 263 |

Experimentelle & Translationale Rheumatologie

| | |
|--|-----|
| ET.01..... | 265 |
| Synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis influence the cell network of endothelial cells via CXCL2..... | 265 |
| ET.02..... | 267 |
| Differential expression and regulation of complement receptors C5aR1 and C5aR2 in T cells of Granulomatosis with Polyangiitis: Implications for disease pathophysiology | 267 |
| ET.03..... | 269 |
| Serum Proteomic Analysis Identifies Markers Associated With Anti-CD19 CAR T Therapeutic Response in Autoimmune Diseases | 269 |
| ET.04..... | 272 |
| Tetraspanin 30 and 24 influence the adhesion and migration of rheumatoid synovial fibroblasts..... | 272 |
| ET.05..... | 274 |
| Effekte der CAR-T-Zell Therapie auf B-Zell Immunität in systemischen Autoimmunkrankheiten | 274 |
| ET.06..... | 276 |
| Monocytes but not plasmacytoid dendritic cells show aberrant TLR8 signaling in patients with systemic sclerosis (SSc)..... | 276 |
| ET.07..... | 278 |
| Single cell-based bacterial phenotyping for microbiota-based diagnosis and monitoring of rheumatic diseases | 278 |
| ET.08..... | 280 |
| The expression of receptors and transporters of lactate and succinate in pathophysiological effector cells in rheumatoid arthritis is differentially influenced by proinflammatory factors | 280 |
| ET.09..... | 282 |
| (Auto)-antibody glycosylation correlates with disease activity in rheumatoid arthritis | 282 |
| ET.10..... | 284 |
| A custom CRISPR-Cas9 library screen to study the impact of single genes on neutrophil function | 284 |

| | |
|---|-----|
| ET.11 | 286 |
| Inhibition of Histone Deacetylase Class I Change CD4+ T Cell Lineage Genes and might Supported the Differentiation to CD4+CD8+ T Cells in Rheumatoid Arthritis..... | 286 |
| ET.12 | 288 |
| IL-28 as potential therapeutic target for LN and SLE | 288 |
| ET.13 | 290 |
| Multimodal immunophenotyping of interstitial nephritis in sarcoidosis shows a strong Th1 phenotype | 290 |
| ET.14 | 292 |
| NK cell recovery after CD19.CAR-T cell therapy in systemic sclerosis with pulmonary fibrosis: a case study | 292 |
| ET.15 | 294 |
| Elevated STAT1 levels by T and B cells but unaltered B cell distribution in asymptomatic anti-SSA positive women at-risk for congenital heart block..... | 294 |
| ET.16 | 297 |
| The role of the interleukin (IL)-7/IL-7 receptor pathway in adult rheumatoid and juvenile idiopathic arthritis | 297 |
| ET.17 | 299 |
| Elevated maternal soluble checkpoint molecules predict autoimmune congenital heart block..... | 299 |
| ET.18 | 302 |
| JIA T cells dispose mechanism to keep ferroptosis in check. | 302 |
| ET.19 | 303 |
| Cell free mitochondrial DNA as a biomarker in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis | 303 |
| ET.20 | 306 |
| Transcriptome analysis shows immunological plasticity and heterogeneity in pustular psoriasis (GPP, PPP) – new opportunities for personalized therapy | 306 |
| ET.21 | 308 |
| Metabolische Signatur und systemische Zytokinproduktion als Biomarker in einem Vorhersagemodell für das Outcome von rheumatischen Immune-related adverse events in Patienten mit Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom | 308 |

Kinderrheumatologie

| | |
|---|-----|
| KI.01..... | 310 |
| Superb microvascular imaging versus conventional power doppler ultrasound in scoring knee synovitis in juvenile idiopathic arthritis..... | 310 |
| KI.02..... | 312 |
| Phosphomevalonate kinase deficiency expands the genetic spectrum of systemicautoinflammatory diseases | 312 |
| KI.03..... | 314 |
| Veränderungen in der Alltagsaktivität durch ein individualisiertes, bild- und videogestütztes Bewegungsprogramm für junge Rheumapatienten | 314 |

| | |
|---|-----|
| KI.04..... | 316 |
| Knötchen an den Fingern und ein bunter Strauß an Autoantikörpern – nur ein Chilblain Lupus? | 316 |
| KI.05..... | 318 |
| Unusual association of NOD 2 mutation..... | 318 |
| KI.06..... | 320 |
| Individualisierte Sportberatung auf Basis einer Bewegungsdiagnostik (Beware) zur Förderung früher körperlicher Aktivität bei inaktivem Kinderrheuma - Teilergebnisse einer RCT Studie | 320 |
| KI.07..... | 322 |
| Differente Auto-AK Profile bei Juveniler Idiopathischer Arthritis (JIA) und Rheumatoider Arthritis (RA) . | 322 |
| KI.08..... | 324 |
| Autoantikörperprofile beim primären und sekundären juvenilen Sjögren Syndrom (jSS) | 324 |
| KI.09..... | 326 |
| Individualisiertes Sportberatungskonzept für junge Rheumapatienten mit hoher Krankheitsaktivität und nachstationärem E-Monitoring – Rhe-Turn Studienkonzept | 326 |
| KI.10..... | 328 |
| Effekte der multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung im Kindes- und Jugendalter | 328 |
| KI.11..... | 330 |
| Alopecia areata als seltenes Leitsymptom einer CTLA-4-Defizienz | 330 |
| KI.12..... | 332 |
| Presence of nailfold capillary changes correlates with more severe organ involvement in juvenile systemic scleroderma. Results of the juvenile scleroderma inception cohort. | 332 |
| KI.13..... | 335 |
| Treat-to-target bei der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis - eine Protokolle in der Kinderrheumatologie (PROKIND)-Studie | 335 |
| KI.14..... | 339 |
| Sicherheit und Wirksamkeit von Golimumab bei der Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis - Aktuelles aus dem BiKeR-Register..... | 339 |
| KI.15..... | 342 |
| Differences in clinical presentation between juvenile systemic sclerosis patients with diffuse and limited subtype. Results from the juvenile scleroderma inception cohort..... | 342 |
| KI.16..... | 345 |
| Phase 1 Studie mit Canakinumab zur steroidfreien Erstlinientherapie bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis..... | 345 |
| KI.17..... | 349 |
| Is there a difference in the number of involved organ systems between juvenile diffuse and limited subtype systemic sclerosis patients? | 349 |
| KI.18..... | 351 |
| Kardiologische Komplikationen bei Kindern mit Kollagenosen. Single-Center Erfahrung. | 351 |
| KI.19..... | 353 |
| Guidance for stem cell therapy for juvenile systemic sclerosis..... | 353 |
| KI.20..... | 355 |
| Efficacy of the dorsal knee extension orthosis after gonarthritis: a retrospective analysis | 355 |

| | |
|---|-----|
| KI.21..... | 357 |
| Colchicine intolerance in Autoinflammatory Diseases: A real world data from Autoinflammation Center (ArcT) Uniklinik Tübingen..... | 357 |
| KI.22..... | 359 |
| IL-6 Hemmung mit Tocilizumab versus Tumornekrosefaktor α -Hemmung bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis. 36-Monats-Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus einer Vergleichsstudie des BIKER-Registers..... | 359 |
| KI.23..... | 363 |
| Difficult-to-treat polyartikuläre JIA - Outcome im Erwachsenenalter | 363 |
| KI.24..... | 366 |
| TNF-alpha-Inhibitoren als Erstlinientherapie der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis im Vergleich: Update aus dem deutschen BiKeR-Register..... | 366 |
| KI.25..... | 370 |
| Fieber, Zytopenie und Inflammation meets Lymphoproliferation: Seltene Differenzialdiagnose bei einem 16 Jahre alten Jungen | 370 |
| KI.26..... | 372 |
| Krankheitsaktivität und Alltagsleben unter Langzeitbehandlung mit Canakinumab bei einer pädiatrischen Kohorte mit autoinflammatorischen periodischen Fiebersyndromen – 36-Monats-Daten aus dem RELIANCE-Register | 372 |
| KI.27..... | 375 |
| Real life single centre experience with tofacitinib: characteristics of treatment response | 375 |
| KI.28..... | 378 |
| Preliminary evaluation of the Musculoskeletal Ultrasound Sum Score (MUSS) in the Treat-to-Target management of JIA..... | 378 |
| KI.29..... | 380 |
| IL-1 β drives a population of RANKLhi Tregs with stable Foxp3 expression..... | 380 |
| KI.30..... | 382 |
| Fieberdauer beim familiären Mittelmeerfieber – nie länger als 72 Stunden? Eine Übersicht zum Protrahierten febrilen Myalgie-Syndrom bei Kindern und Jugendlichen | 382 |
| KI.31..... | 384 |
| Protokoll für ein prospektives multizentrisches Register zum Vergleich von Nachbehandlungsprotokollen mit verschiedenen Belastungsumfängen nach IACSI am Knie bei JIA innerhalb der GKJR | 384 |
| KI.32..... | 386 |
| Ist Avacopan in Kombination mit Rituximab eine bessere Therapieoption bei mikroskopischer Polyangiitis? | 386 |
| KI.33..... | 388 |
| Bewegungsverhalten Heranwachsender mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung: Ergebnisse einer Akzelerometrie-Studie..... | 388 |
| KI.34..... | 391 |
| Application of a novel Musculoskeletal Ultrasound Sum Score (MUSS) in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis..... | 391 |
| KI.35..... | 394 |
| Versorgungssituation junger Erwachsener mit chronischer Arthritis | 394 |

| | |
|--|-----|
| KI.36..... | 397 |
| Chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis im Kindesalter- Entwicklung von Composite scores zur Beschreibung von Krankheitsaktivität und inaktiver Erkrankung | 397 |
| KI.38..... | 400 |
| Klinische Erfahrungen mit Belimumab beim juvenilen systemischen Lupus erythematoses - eine BIKER-Registerstudie | 400 |
| KI.39..... | 404 |
| Feasibility and Acceptance of KIDSCREEN-52: A Comprehensive Screening Tool for unmet needs in children with inflammatory diseases..... | 404 |
| KI.40..... | 406 |
| Clinical presentation and course of pulmonary involvement in chronic nonbacterial osteomyelitis | 406 |
| KI.41..... | 408 |
| PFAPA-Syndrom in Zeiten der Pandemie | 408 |
| KI.42..... | 410 |
| Verändert die Dauer der Remission bei der Behandlung mit Biologika die Rückfallrate nach Absetzen der Behandlung bei Patienten mit Rheuma-Faktor negativer Polyarthritits oder erweiterter Oligoarthritis im Rahmen der JIA? | 410 |
| KI.43..... | 413 |
| SOCS1 Haploinsuffizienz. Angeborene Defekte und Knochenschmerzen im Kindesalter-> Zwei Fallberichte | 413 |
| KI.44..... | 415 |
| CAR-T-Zelltherapie bewahrt Jugendliche mit Lupusnephritis vor einer dauerhaften Hämodialyse | 415 |

Osteologie

| | |
|--|-----|
| OS.01 | 418 |
| COHIR-Studie: Prospektive Untersuchung der Prävalenz und eines geeigneten diagnostischen Algorithmus zur Erkennung der Hypophosphatasie bei adulten Patient:innen in der Rheumatologie – eine Interimanalyse | 418 |
| OS.02 | 422 |
| Diskriminierungsfähigkeit des Bone Material Strenght Index (BMSI) von Prävalenten Fragilitätsfrakturen bei Patienten mit Entzündlich-rheumatischen Erkrankungen | 422 |
| OS.03 | 424 |
| Knochendichteminderung durch Protonenpumpeninhibitoren ist unabhängig vom Kalziummetabolismus: Eine rheumatologische Querschnittsstudie | 424 |
| OS.04 | 427 |
| Verbesserte Diskriminierung von Fragilitätsfrakturen durch Anwendung von DXA-basierenden 3D Strukturparametern des Femurs bei Patienten mit Axialer Spondylarthritis | 427 |
| OS.05 | 429 |
| Identifizierung von Subgruppen rheumatologischer Rehabilitanden mit erhöhtem Frakturrisiko und medikamentöser Unterversorgung nach DVO Leitlinie Osteoporose 2023..... | 429 |

| | |
|--|-----|
| OS.06 | 431 |
| Einflussfaktoren auf die Knochenmineraldichte bei Patienten mit Psoriasisarthritis und Psoriasis vulgaris: Baseline-Daten einer prospektiven Kohortenstudie | 431 |

Rheuma-Orthopädie

| | |
|---|-----|
| RO.01 | 433 |
| DIE AUSWIRKUNGEN VON LOKAL APPLIZIERTEM DEFEROXAMIN AUF DIE FRAKTURHEILUNG IN TIERMODELLEN: EIN SYSTEMATISCHES REVIEW MIT META-ANALYSE | 433 |

Rheumatoide Arthritis

| | |
|--|-----|
| RA.01 | 436 |
| Effectiveness of baricitinib vs other ts/bDMARDs in achieving early LDA/remission up to 2-years: The RA- BE-REAL study in European patients | 436 |
| RA.02 | 438 |
| Effectiveness and safety of mono-or combination therapy with sarilumab in rheumatoid arthritis: 24- month, single-arm, German PROSARA study | 438 |
| RA.03 | 441 |
| Baseline characteristics, disease activity, patient-reported outcomes (PROs) and safety in 465 patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with filgotinib in Germany: Up to 18-month interim results from FILOSOPHY | 441 |
| RA.04 | 446 |
| Characteristics, treatment patterns, effectiveness, and discontinuation rates of rheumatoid arthritis patients treated with baricitinib or other advanced therapies in Germany (RA-BE-REAL Study) | 446 |
| RA.05 | 449 |
| Baricitinib bei Rheumatoider Arthritis: Langzeit-Ergebnisse und Sicherheitsprofil aus Patientendatenanalysen | 449 |
| RA.06 | 453 |
| Identifying differential predictive biomarkers for anti-interleukin-6 receptor and anti-tumor necrosis factor- α in active rheumatoid arthritis: MONARCH biomarker analyses | 453 |
| RA.07 | 455 |
| Development and Performance of a DNA Methylation Based Diagnostic Precision Biomarker for Rheumatoid Arthritis | 455 |
| RA.08 | 459 |
| Benefit - Risk Analysis of Upadacitinib Versus Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and Higher or Lower Risk of Cardiovascular Disease | 459 |
| RA.09 | 463 |
| Metabolomics in rheumatoid arthritis with versus without disease-modifying antirheumatic drug initiation | 463 |
| RA.10 | 465 |
| Upadacitinib in Patients with Moderate/Severe Rheumatoid Arthritis: 12-Month Data from Germany, Austria, and Switzerland in the Observational UPHOLD Study | 465 |

| | |
|---|-----|
| RA.11 | 472 |
| Pharmakodynamische Effekte von Nipocalimab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA): Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2A-Studie IRIS-RA | 472 |
| RA.12 | 475 |
| Bispezifische T-Zell-Engager für therapierefraktäre rheumatoide Arthritis | 475 |
| RA.13 | 477 |
| Update MIKARA Study: Double-Blind Randomized Controlled Intervention Study Unravelling the Role of MCT and Fiber Supplementation in Rheumatoid Arthritis. | 477 |
| RA.14 | 479 |
| Sleep quality Measured by Actigraphy-Based Wearable in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Upadacitinib in a Swiss cohort..... | 479 |
| RA.15 | 484 |
| Genexpressionsanalyse als Biomarker für interstitielle Lungenerkrankungen bei rheumatoider Arthritis | 484 |
| RA.16 | 486 |
| Demographics and baseline characteristics of patients with autoimmune disease interstitial lung disease enrolled in the FIBRONEER-ILD trial of BI 1015550* | 486 |
| RA.17 | 489 |
| Unveiling the Real-World Impact of Upadacitinib – Does Clinical Remission Mirror the Patient’s Perspective on Rheumatoid Arthritis? | 489 |
| RA.18 | 493 |
| Tofacitinib unter klinischen Alltagsbedingungen; Einflussfaktoren auf Therapieumstellungen, Ergebnisse aus Patientensicht und Sicherheit bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis..... | 493 |
| RA.19 | 497 |
| Autonome Dysfunktion und Fatigue bei Rheumatoider Arthritis | 497 |
| RA.20 | 499 |
| Initiierung von Glucocorticoiden vor Beginn der rheumatologischen Versorgung ist assoziiert mit längerer Glucocorticoid-Nutzung bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis: Eine Analyse von Medicare- und U.S.-Registerdaten | 499 |
| RA.21 | 503 |
| Persistenz auf JAK-Inhibitoren und Biologika bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis in der täglichen Praxis: Auswertung der Rhadar-Datenbank..... | 503 |
| RA.22 | 506 |
| Low Pregnenolone Levels/-Deficiency in Patients with Rheumatoid Arthritis and Fibromyalgia Syndrome - an Interesting Biomarker and Potential Therapeutic Target | 506 |
| RA.23 | 508 |
| Association between patient-reported pain and achieving remission or low disease activity at 3 months in patients with rheumatoid arthritis from the RA-BE-REAL study..... | 508 |
| RA.24 | 512 |
| Wirksamkeit und Sicherheit von Nipocalimab bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA): die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-2a-Studie IRIS-RA | 512 |

Spondyloarthritis

| | |
|---|-----|
| SpA.01 | 516 |
| Significant relationship of trace elements with objective serum inflammatory markers in spondyloarthritis | 516 |
| SpA.02 | 518 |
| Real-world Burden of Uncontrolled Disease Despite Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors among Psoriatic Arthritis Patients in the CorEvitas Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry | 518 |
| SpA.04 | 521 |
| Langfristig anhaltende Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bimekizumab bei allen Formen axialer Spondyloarthritis: 2-Jahres-Ergebnisse aus zwei Phase-III-Studien | 521 |
| SpA.05 | 525 |
| 3 years follow up of early diagnosed axial Spondyloarthritis-new aspects | 525 |
| SpA.06 | 527 |
| 68Ga-FAPI-04 PET/CT reveals increased enthesal and synovial mesenchymal activation in psoriasis patients at risk of transition to psoriatic arthritis | 527 |
| SpA.07 | 531 |
| Messung des krankheitsbezogenen Wissens von Patient*innen mit axialer Spondylarthritis – Entwicklung und Anwendung des ASKQ7 Fragebogens | 531 |
| SpA.08 | 534 |
| Übersetzung und sprachliche Validierung des modifizierten-Short QUESionnaire to Assess Health-enhancing physical activity (mSQUASH) ins Deutsche für Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) | 534 |
| SpA.09 | 539 |
| Mit Bimekizumab behandelte Patient:innen mit aktiver Psoriasis-Arthritis zeigten eine anhaltende minimale Krankheitsaktivität und Remission: 2-Jahres-Ergebnisse aus zwei Phase-III-Studien | 539 |
| SpA.10 | 544 |
| Bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis ist die Angst vor Bewegung (Kinesiophobie) weniger stark mit Messungen der Beweglichkeit als mit Patient Reported Outcomes (PRO) assoziiert | 544 |
| SpA.11 | 547 |
| The effectiveness of ixekizumab and other bDMARDs at 12-months for patients with PsA in real-world settings: Results from the PRO-SPIRIT study | 547 |
| SpA.12 | 551 |
| Sex differences in bone metabolism in axial Spondyloarthritis | 551 |
| SpA.13 | 553 |
| REAL WORLD DATA ON THE EFFECTIVENESS OF SECUKINUMAB ON JOINTS, PAIN, AND DISEASE ACTIVITY IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS – RESULTS FROM THE GERMAN AQUILA STUDY | 553 |
| SpA.14 | 556 |
| Guselkumab führt bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), die unzureichend auf TNF-Inhibitoren (TNFi) ansprechen, zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei Patient Reported Outcomes (PROs): Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Phase-3b-Studie (COSMOS) nach einem Jahr | 556 |
| SpA.15 | 560 |
| Das Absetzen von Methotrexat in Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis mit neu eingeleiteter Ustekinumab-Behandlung führt zu einem verzögerten Ansprechen innerhalb der ersten 16 Wochen | 560 |

| | |
|--|-----|
| SpA.16 | 562 |
| Effectiveness of ixekizumab and secukinumab: 12-month interim descriptive analysis of the Psoriatic Arthritis (PsA) Observational Study of Persistence of Treatment (PRO-SPIRIT)..... | 562 |
| SpA.18 | 566 |
| Self-reported compared to recorded physical activity is overestimated by psoriatic arthritis and psoriasis patients..... | 566 |
| SpA.19 | 569 |
| Zufall und Glück in der Versorgung von Menschen mit Spondyloarthritis - Qualitative Untersuchung der Patientjourney aus Perspektive von Betroffenen und Zugehörigen | 569 |
| SpA.20 | 572 |
| Vergleich prädiktiver Faktoren für das Erreichen einer Remission bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis, Psoriasis Arthritis und rheumatoider Arthritis | 572 |
| SpA.21 | 576 |
| Auswirkungen von Bimekizumab auf entzündliche und strukturelle MRT-Läsionen in den Iliosakralgelenken bei Patient:innen mit axialer Spondyloarthritis: 52-Wochen-Ergebnisse und post hoc-Analysen aus den Phase-III-Studien BE MOBILE 1 und 2 | 576 |
| SpA.22 | 580 |
| Efficacy, Safety and Radiographic Outcomes from the Phase 3 SELECT-AXIS 2 Study of Upadacitinib in Patients with Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Biologic DMARD Therapy: 2-Year Data..... | 580 |
| SpA.23 | 584 |
| Langzeitwirkung von Guselkumab auf Biomarker der Entzündung und des kardiovaskulären Risikos bei bionativen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) und hoher systemischer Entzündungslast: Post-hoc-Analyse einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie (DISCOVER-2) | 584 |
| SpA.24 | 589 |
| Bei Patient:innen mit aktiver Psoriasis-Arthritis wurde nach Bimekizumab-Behandlung ein rasches Ansprechen von Gelenken und Haut beobachtet: Gepoolte Analyse von zwei Phase-III-Studien | 589 |
| SpA.25 | 594 |
| REAL WORLD Daten zum DRUG SURVIVAL von JANUSKINASE Inhibitoren und Biologika bei in Praxen behandelten Patienten mit axialer SPONDYLOARTHRITIS und PSORIASISARTHRITIS in Deutschland – Eine retrospektive Analyse der RHADAR Datenbank..... | 594 |
| SpA.26 | 598 |
| Patienten- und krankheitsspezifische Merkmale, die mit globaler Funktionsfähigkeit und Gesundheit (ASAS HI) bei axialer Spondyloarthritis assoziiert sind: eine Mixed-Effects-Modellanalyse longitudinaler Daten aus der DESIR-Kohorte | 598 |
| SpA.27 | 601 |
| HOW DOES AGE AFFECT THE SAFETY PROFILE IN SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH SECUKINUMAB IN REAL WORLD? DATA FROM THE GERMAN AQUILA STUDY..... | 601 |
| SpA.28 | 604 |
| Vergleich des Nutzwertes des ASAS-Gesundheitsindex mit Generischen SpA Fragebögen: Eine Analyse der internationalen ASAS-HI-Validierungsstudie | 604 |

| | |
|---|-----|
| SpA.29 | 607 |
| Impact of Risankizumab on Enthesitis and Dactylitis by Location and Baseline Severity in Patients With Psoriatic Arthritis From the KEEPSAKE 1 and KEEPSAKE 2 Trials | 607 |
| SpA.30 | 609 |
| Real-World Use of Upadacitinib and Impact on Minimal Disease Activity in Patients with Oligo- or Poly-Articular Psoriatic Arthritis: Data from the UPJOINT Study | 609 |
| SpA.31 | 612 |
| Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Active Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: 2-Year Data from the Phase 3 SELECT-AXIS 2 Study | 612 |
| SpA.32 | 616 |
| Therapieretentionsrate von TNFi Bio-Original im Vergleich zu Biosimilar bei axSpA und PsA in der rheumatologischen Routineversorgung in Deutschland..... | 616 |
| SpA.33 | 619 |
| Die Bimekizumab-Behandlung zeigt bei Patient:innen mit aktiver Psoriasis-Arthritis nachhaltige Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der körperlichen Funktion und der Arbeitsproduktivität: 2-Jahres-Ergebnisse von zwei Phase-III-Studien..... | 619 |
| SpA.34 | 623 |
| Dysregulation of amino acid and lipid metabolism in axial and peripheral spondyloarthritis | 623 |
| SpA.35 | 625 |
| Rasch verbesserte Fatigue durch Guselkumab geht mit Langzeit-Krankheitskontrolle einher bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und ausgeprägter Fatigue: Post-hoc-Analysen einer Teilpopulation einer randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studie mit Guselkumab bei Biologika-naïven Patienten (DISCOVER-2) | 625 |
| SpA.36 | 630 |
| Nachhaltige Verbesserungen patientenberichteter Symptome axialer Spondyloarthritis mit Bimekizumab: 2-Jahres-Ergebnisse aus zwei Phase-III-Studien | 630 |
| SpA.37 | 635 |
| Effectiveness of ixekizumab at 12 weeks in b/tsDMARD treatment-naïve and experienced patients with psoriatic arthritis: data from the PRO-SPIRIT study | 635 |
| SpA.39 | 637 |
| COPing with Rheumatic Stressors (CORS)-Fragebogen: Deutsche Übersetzung, interkulturelle Anpassung und linguistische Validierung für Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) | 637 |
| SpA.40 | 646 |
| Verbesserung der Diagnosegenauigkeit und Vermeidung von Überdiagnosen bei axialer Spondyloarthritis durch zentrale Beurteilung der Bildgebung: Improve-axSpA, ein landesweites Telemedizin-Projekt | 646 |
| SpA.41 | 650 |
| Do real-world treatment patterns reflect PsA recommendations? Results from the PRO-SPIRIT study ... | 650 |

Vaskulitiden & Kollagenosen

| | |
|--|-----|
| VK.01 | 652 |
| Efficacy and Safety of ABBV-599 High Dose (Elsubrutinib 60 mg and Upadacitinib 30 mg) and Upadacitinib Monotherapy for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled Trial..... | 652 |

| | |
|---|-----|
| VK.02 | 656 |
| Sarilumab in patients with relapsing polymyalgia rheumatica: A phase 3, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial (SAPHYR)..... | 656 |
| VK.03 | 660 |
| Treatment patterns and immunological parameters from the SPOCS study in Germany | 660 |
| VK.04 | 662 |
| Safety and Efficacy of Avacopan in Patients 65 Years and Older with ANCA-Associated Vasculitis | 662 |
| VK.05 | 664 |
| Das primäre Sjögren-Syndrom ist mit vorzeitigem Schlaganfall assoziiert. | 664 |
| VK.06 | 668 |
| ActiLup: Hochintensives Intervalltraining bei systemischen Lupus Erythematoses | 668 |
| VK.07 | 670 |
| VITALISScE™: A Phase II study of BI 685509, a novel soluble guanylate cyclase activator, in patients with systemic sclerosis* | 670 |
| VK.08 | 672 |
| Sarilumab Reduces Glucocorticoid Toxicity in Polymyalgia Rheumatica..... | 672 |
| VK.09 | 675 |
| A cross sectional, single center analysis of systemic lupus erythematosus patients..... | 675 |
| VK.10 | 677 |
| Disease Activity Progression in Systemic Lupus Erythematosus: An Analysis of the SLE Prospective Observational Cohort Study (SPOCS)..... | 677 |
| VK.11 | 680 |
| Secondary hypogammaglobulinemia is frequent in Giant cell arteriitis and ANCA-associated vasculitides but rare in Spondyloarthritis - are age and treatment the most important risk factors?..... | 680 |
| VK.12 | 683 |
| Klinische und serologische Geschlechterunterschiede bei Myositiden | 683 |
| VK.13 | 686 |
| Schwangerschaftsverläufe bei Patientinnen mit Anti-Phospholipid-Antikörpern der Universitätsklinik Freiburg - eine Fallserie | 686 |
| VK.14 | 688 |
| Real-World Treatment Patterns in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: An Analysis of the SLE Prospective Observational Cohort Study (SPOCS) | 688 |
| VK.15 | 692 |
| Schwere der gastrointestinalen Manifestation im Erkrankungsverlauf bei Patient:innen mit Systemischer Sklerose | 692 |
| VK.16 | 694 |
| The Efficacy of Eosinophil-Targeting Therapies According to ANCA Status in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Post-hoc Analysis of the Phase 3 MANDARA Study | 694 |
| VK.17 | 696 |
| Daratumumab bei refraktären systemischen rheumatologischen Erkrankungen – ein monozentrischer Erfahrungsbericht | 696 |

| | |
|---|-----|
| VK.18 | 699 |
| Regulation der Makrophagendifferenzierung durch Serum-Adiponektin: Ein neuer Mechanismus zur Induktion alternativ aktivierter Makrophagen während der Remissionsphase der Riesenzellararteriitis..... | 699 |
| VK.19 | 702 |
| Trajectories of Forced Vital Capacity (FVC) in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD)* | 702 |
| VK.20 | 705 |
| The preferential PDE4B inhibitor BI 1015550 exhibits antifibrotic and anti-inflammatory effects in human in vitro SSc models* | 705 |
| VK.21 | 707 |
| Seltene Manifestation des SLE anhand von 3 Fallbeispielen | 707 |
| VK.22 | 709 |
| JAK-Inhibitoren als Therapie bei Dermatomyositis mit Calcinosis cutis: eine Fallserie mit 5 Patientinnen. | 709 |
| VK.23 | 711 |
| Ein 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1-Hemmer zur Optimierung der Wirkung von Prednisolon bei Patienten mit Polymyalgia Rheumatica (PMR) | 711 |
| VK.24 | 714 |
| Inflammation of the temporalis muscle and adjacent nerve tissue in giant cell arteritis: expanding the spectrum of inflammatory lesions..... | 714 |
| VK.25 | 716 |
| Indikation und Deeskalation von anti-IL1-wirksamen Medikamenten bei Morbus Still des Erwachsenen (adult-onset Still's disease [AOSD]) | 716 |
| VK.26 | 718 |
| Effect of Benralizumab versus Mepolizumab on Reduction in Oral Glucocorticoid Use in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis | 718 |
| VK.27 | 720 |
| Risk of cardiac and vascular morbidity in ANCA-associated vasculitis (AAV): a large-scale propensity-matched global retrospective cohort study..... | 720 |
| VK.28 | 722 |
| Vorläufige Daten zur Prävalenz von primärem Sjögren Syndrom bei prämenopausalen Frauen mit vaginaler Trockenheit (DryScreen Studie)..... | 722 |
| VK.29 | 725 |
| Complete Remission in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in the MANDARA Trial of Benralizumab vs Mepolizumab..... | 725 |
| VK.30 | 727 |
| Deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: patient-reported outcomes in a phase-2 trial | 727 |
| VK.31 | 731 |
| Empfehlungen zur Definition von Riesenzellararteriitis-Fast-Track-Kliniken | 731 |
| VK.32 | 734 |
| Interstitielle Lungenerkrankung im HRCT bei diffuser versus limitierter systemischer Sklerodermie | 734 |

| | |
|---|-----|
| VK.33 | 737 |
| Assoziation von Lymphomen und anderen Tumorerkrankungen mit Manifestationen des primären Sjögren-Syndroms..... | 737 |
| VK.34 | 741 |
| Primary Sjögren syndrome is often associated with other autoimmune diseases | 741 |
| VK.35 | 744 |
| Deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, in a phase 2 trial in systemic lupus erythematosus (SLE): achievement of sustained SRI(4), BICLA, and dual responses over 48 weeks..... | 744 |
| VK.36 | 748 |
| TLR8-specific stimulation induces pro-inflammatory cytokine production in peripheral monocytes from patients with systemic sclerosis..... | 748 |
| VK.37 | 750 |
| Avacopan versus prednisone taper in newly diagnosed or relapsing granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis in the ADVOCATE trial..... | 750 |
| VK.38 | 754 |
| Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Digitale Ulzerationen, Raynaudsyndrom sowie Gastrointestinalbeteiligung bei Patienten/-innen mit Systemischer Sklerose nach autologer Stammzelltransplantation..... | 754 |
| VK.39 | 756 |
| Charakterisierung und Unterscheidung von Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis und Hypereosinophilem Syndrom anhand Manifestationsmustern..... | 756 |
| VK.40 | 759 |
| Komplementfaktor- und Antikörperspiegel unter Therapie mit Anifrolumab mit SLE in einer monozentrischen Kohorte: Was bedeutet das für die klinische Praxis?..... | 759 |
| VK.41 | 762 |
| Schlafapnoesyndrom als häufige Ursache der Fatigue beim primären Sjögren-Syndrom: Zwischenanalyse einer Therapiestudie..... | 762 |
| VK.42 | 765 |
| Digital unterstütztes patientenzentriertes Monitoring von Patient*innen mit idiopathisch entzündlichen Myopathien | 765 |
| VK.43 | 767 |
| Mikro- und makrovaskuläre Auffälligkeiten bei Patienten mit systemischem Lupus erythematosus – neue Daten aus der Systemic LUPus erythematosus associated CARDiovascular risk (LUPCARD) – Kohorte | 767 |
| VK.44 | 769 |
| Assoziation von Diagnoseverzögerung und schlechterem allgemeinen Gesundheitszustand bei PatientInnen mit primärem Sjögren-Syndrom: eine Querschnittsstudie | 769 |
| VK.45 | 772 |
| Untersuchungen peripapillärer und cornealer Veränderungen beim primären Sjögren Syndrom | 772 |
| VK.46 | 774 |
| Minderperfusion bei Kollagenosen und Vaskulitiden: Welche Rolle spielen Makroangiopathien? | 774 |

| | |
|---|-----|
| VK.47 | 776 |
| Oszillometrische, B-mode- und neue Power-Doppler-Ultraschall Indizes der makrovaskulären Veränderungen bei PatientInnen mit Sjögren-Syndrom: Die SICARD-Kohortenstudie..... | 776 |
| VK.48 | 779 |
| Eosinophile Myokarditis – auf der Suche nach Biomarkern: Charakteristika, Therapien und kardiales Outcome einer neu etablierten Münchener Universitätskohorte | 779 |
| VK.49 | 781 |
| Langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der CAR T Zell Therapie bei schweren und therapierefraktären Autoimmunerkrankungen, Daten der ersten 15 Patient*innen | 781 |
| VK.50 | 783 |
| Effectiveness of IL-6 Receptor Inhibitors Versus Methotrexate or any Conventional Immunomodulators in Patients With Steroid Refractory Polymyalgia Rheumatica | 783 |
| VK.51 | 788 |
| Das Gemeinsame Vaskulitisregister im deutschsprachigen Raum (GeVas) –Subgruppenanalyse von 195 Patienten mit Riesenzellarteriitis..... | 788 |
| VK.52 | 790 |
| Effect of ambrisentan in patients with systemic sclerosis and mild pulmonary arterial hypertension: long- term follow-up data from EDITA study | 790 |
| VK.53 | 792 |
| Untersuchung des kardiovaskulären Risikos bei PatientInnen mit Riesenzellarteriitis mittels Messung der aortalen Steifigkeit, sowie der Sonographie der Arteria carotis..... | 792 |
| VK.54 | 794 |
| Treatment of severe systemic sclerosis with blinatumomab, a bispecific anti-CD3/CD19 T cell engager . | 794 |

Verschiedenes

| | |
|---|-----|
| VS.01..... | 796 |
| Safety of Upadacitinib Across Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Axial Spondyloarthritis Encompassing 15,000 Patient-Years of Clinical Trial Data..... | 796 |
| VS.02..... | 800 |
| Der Effekt eines Blutflussrestriktionstrainings im Vergleich zu konventionellem Krafttraining auf das Muskelwachstum bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis Arthritis – Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Pilotstudie | 800 |
| VS.03..... | 802 |
| Krankheitsaktivität und Canakinumab-Dosierung in Abhängigkeit vom Mutationsstatus bei Patienten mit Tumornekrosefaktor-Rezeptorassoziertem periodischem Syndrom (TRAPS) – Interimsdaten aus dem RELIANCE-Register | 802 |
| VS.04..... | 805 |
| VEXAS - Vorstellung einer Fallserie | 805 |
| VS.05..... | 807 |
| Adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) is the first vaccine to provide durable protection against herpes zoster (HZ) in all age ranges ≥50 years: final analysis of efficacy and safety after 11 years (Y) of follow-up..... | 807 |

| | |
|--|-----|
| VS.06..... | 809 |
| IgG4-assoziierte Erkrankung – retrospektive Kohortenstudie mit 25 Patienten an einem tertiären Zentrum | 809 |
| VS.07..... | 811 |
| bDMARD bei der AA-Amyloidose: Hemmung der renalen Progression zur terminalen Niereninsuffizienz | 811 |
| VS.08..... | 813 |
| Wirksamkeit und Sicherheitsprofil der Influenza-Impfung 2023/2024 bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen - www.RheumaVir.de | 813 |
| VS.09..... | 816 |
| Selen-Status bei Patient*innen mit rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis und juveniler idiopathischer Arthritis..... | 816 |
| VS.10..... | 818 |
| Empfehlungen der DGRh-Kommission für komplementäre Heilverfahren und Ernährung zur Anwendung von ausgewählten Phytotherapeutika in der Rheumatologie | 818 |
| VS.11..... | 820 |
| Interprofessionelle Ausbildungsstation der Rheumatologie - ein Weg zu mehr motivierten Fachkräften | 820 |
| VS.12..... | 822 |
| JAK-Inhibition bei erwachsenen, monogenetischen Immundefekt-Patienten mit Immundysregulation – eine monozentrische Fallserie | 822 |

COVID-19

CO.01

Prognostische Faktoren bei Patienten auf Intensivstation mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen und COVID-19: Einblicke aus einer retrospektiven Kohortenstudie

Frederic Münch¹, Nadège Leprêtre², Jens Klotsche³, Jan-Hendrik B. Hardenberg^{1,4}, Kerstin Rubarth⁵, Mirja Mittermaier^{4,6}, Felix Balzer⁵, Robert Biesen², Gerhard Krönke², Kai-Uwe Eckardt¹, Edgar Wiebe²

¹Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m. S. Nephrologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany

²Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

³Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Germany

⁴Berlin Institute of Health at Charité – Universitätsmedizin Berlin, BIH Biomedical Innovation Academy, BIH Charité Junior Digital Clinician Scientist Program, Berlin, Germany

⁵Charité - Universitätsmedizin Berlin und Berlin Institute of Health, Institute für Medizinische Informatik, Berlin, Germany

⁶Charité Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pneumologie, Beatmungsmedizin und Intensivmedizin mit dem Arbeitsbereich Schlafmedizin, Berlin, Germany

Einleitung:

Menschen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (iRMDs) tragen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein deutlich höheres Risiko für ungünstige Verläufe von COVID-19, darunter erhöhte Hospitalisierungs-, Intensivstation (ITS)-Aufnahme- und Sterblichkeitsraten (1). Allerdings sind individuelle Faktoren, die die spezifischen Outcomes von iRMD-Patienten auf ITS beeinflussen, noch nicht vollständig verstanden.

Das Ziel dieser Studie ist es, Faktoren zu identifizieren, die mit ungünstigen Verläufen von COVID-19 bei iRMD-Patienten auf ITS verbunden sind.

Methoden:

Wir führten eine retrospektive Studie an einem großen tertiären Universitätskrankenhaus durch und analysierten Patienten, die von März 2020 bis Dezember 2021 aufgenommen wurden. Die Studie umfasste insgesamt 1562 schwer kranke Patienten mit COVID-19, darunter 98 iRMD-Patienten und 1464 Nicht-iRMD-Patienten. Zur Bewertung der mit der Sterblichkeit in der iRMD-Gruppe verbundenen Faktoren wurde eine multivariate Cox-Proportional-Regressionsanalyse verwendet. Zusätzlich untersuchten wir Faktoren, die mit verlängerten Aufenthalten auf der ITS (>30 Tage) bei Überlebenden zusammenhängen. Darüber hinaus verglichen wir die Unterschiede zwischen den Faktoren, die mit der Sterblichkeit zwischen der iRMD- und der allgemeinen Kohorte verbunden waren.

Ergebnisse:

Das Durchschnittsalter in der iRMD-Gruppe betrug $48,1 \pm 14,5$ Jahre bei einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von $16,3 \pm 9,9$ Jahren, wobei 51% weiblich waren. Die häufigste Diagnose bei iRMD-Patienten war rheumatoide Arthritis (58%), gefolgt von Vaskulitiden (13%) und Kollagenosen (7%). Innerhalb der iRMD-Kohorte benötigten 81% eine mechanische Beatmung, 33% verstarben und 24% der Überlebenden hatten verlängerte ITS Aufenthalte. Die multivariable Analyse basierend auf vorab definierten Faktoren (Alter, Body-Mass-Index (BMI), Geschlecht, Vorliegen einer chronischen Nierenerkrankung, Diabetes mellitus, Impfstatus, Virusvariante, Spitzenwerte des Interleukins (IL)-6, letzte Glukokortikoiddosis und Verwendung von csDMARDs) identifizierte BMI (HR 1,11, CI 1,01-1,21, $p=0,030$), männliches Geschlecht (HR 14,47, CI 1,27-165,26, $p=0,031$) und Spitzenwerte des IL-6 (HR 1,05, CI 1,02-1,09, $p=0,001$) als signifikante Faktoren, die mit der Sterblichkeit verbunden waren. Faktoren wie Impfstatus oder die spezifische Behandlung von iRMD hatten keinen unabhängigen Einfluss auf das Sterberisiko. Ein verlängerter ITS Aufenthalt war mit hohen IL-6-Werten (um 1000, HR 1,37, CI 1,02-1,87, $p=0,004$) sowie allgemeinen ITS-Komplikationen wie Delir (HR 7, CI 1,89-25,97, $p=0,004$), Lungenembolie (HR 6,6, CI 1,55-28,16, $p=0,011$) und schweren kardialen Ereignissen (HR 11,67, CI 2,50-54,54, $p=0,002$) in der univariablen Regressionsanalyse verbunden. Verglichen mit der allgemeinen ITS-Kohorte war die Sterblichkeit in der iRMD-Gruppe eher mit drei oder mehr COVID-19-Impfungen (HR 6,31, CI 1,32-29,65, $p=0,020$) sowie Spitzenwerten des IL-6 (HR 1,03, CI 1,06-25,97, $p=0,041$) verbunden, ansonsten waren die Faktoren, die die Sterblichkeit beeinflussen, ähnlich.

Schlussfolgerung:

Ein höherer BMI, männliches Geschlecht und erhöhte IL-6-Werte sind bei iRMD-Patienten wichtige Indikatoren für eine schlechtere Prognose auf der Intensivstation bei COVID-19. Abgesehen von IL-6 unterscheiden sich diese Faktoren und die Ergebnisse für iRMD-Patienten nicht wesentlich von der allgemeinen Intensivstationspopulation, was auf eine mögliche zentrale Rolle der Hyperinflammation bei Patienten mit iRMD deutet.

Quellenangaben:

1 Conway R, Grimshaw AA, König MF, Putman M, Duarte-García A, Tseng LY, Cabrera DM, Chock YPE, Degirmenci HB, Duff E, Egeli BH, Graef ER, Gupta A, Harkins P, Hoyer BF, Jayatilleke A, Jin S, Kasia C, Khilnani A, Kilian A, Kim AHJ, Lin CMA, Low C, Proulx L, Sattui SE, Singh N, Sparks JA, Tam H, Ugarte-Gil MF, Ung N, Wang K, Wise LM, Yang Z, Young KJ, Liew JW, Grainger R, Wallace ZS, Hsieh E; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Outcomes in Rheumatic Diseases: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol.* 2022 May;74(5):766-775. doi: 10.1002/art.42030. Epub 2022 Mar 28. PMID: 34807517; PMCID: PMC9011807

Offenlegungserklärung:

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Akzeptanz, Impfskepsis und Inanspruchnahme des SARS-CoV-2-Impfstoffs in einer Kohorte von Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen (ERE)

Iulia Roman^{1,2}, Xenofon Baraliakos^{1,2}, Uta Kiltz^{1,2}, Jürgen Braun³, Ioana Andreica^{1,2}

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

²Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Germany

³Rheumatologisches Versorgungszentrum Steglitz, Berlin, Germany

Einleitung:

Akzeptanz eines Impfstoffs ist wichtig, um eine hohe Durchimpfungsrate und Herdenimmunität zu erreichenⁱ. Ziel der Studie war es eine Analyse der anfänglichen Akzeptanz bzw. Skepsis gegenüber der SARS-CoV-2-Impfung, deren Veränderung im Laufe der Zeit und den Einfluss auf die Durchimpfungsrate durchzuführen.

Methoden:

ERE-Patienten, die sich zwischen Februar und April 2021 in unserem Zentrum vorstellten, wurden eingeschlossen. Neben demographischen und krankheitsbezogenen Daten wurden die Patienten gebeten, einen strukturierten Fragebogen zur SARS-CoV-2-Impfung auszufüllen. Dieser enthielt eine Frage zur Akzeptanz der SARS-CoV-2-Impfung auf einer numerischen Ratingskala von 0 bis 10, wobei Patienten mit einem Wert unter 5 als Impfskeptiker definiert wurden. Die Informationen zur SARS-CoV-2-Impfung basierten auf den Krankenakten zwischen Januar und Dezember 2021. Durchimpfungsraten der Allgemeinbevölkerung wurden den COVIMO-Berichten (COVID-19 Vaccination Rate Monitoring in Germany) entnommenⁱⁱ.

Zur Identifizierung von Prädiktoren für die Impfskepsis wurde eine logistische Regression verwendet. Zur Auswertung der Gruppenunterschiede wurden Chi-Quadrat-Tests durchgeführt.

Ergebnisse:

Von 423 der ursprünglich 514 eingeschlossenen Patienten (82,2%) lagen Impfdaten vor. 383 (90,5%) Patienten stimmten der SARS-CoV-2-Impfung zu, während nur 33 (7,8%) zögerten. 379 (98,9%) der anfänglich zustimmenden Patienten wurden mindestens einmal geimpft. Demgegenüber erhielten 29 (87,8 %) der anfänglich skeptischen Patienten mindestens eine Impfung (Abb.1).

Hinsichtlich der zeitlichen Verteilung der Impfungen gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den anfänglich zögerlichen Patienten und den Patienten, die zunächst zugestimmt hatten und schließlich geimpft wurden. Beide Gruppen hatten bis Juli 2021 eine ungefähre Impftrate von etwa 50%: 48,2% vs. 66,2% (p=0,18). Ein logistisches Regressionsmodell zur Identifizierung von Prädiktoren

für Impfskepsis zeigte, dass von allen analysierten Variablen nur weibliches Geschlecht, Alter unter 60 Jahren und Impfgegner die Impfskepsis signifikant vorhersagten ($p=0,005$). 79,5% der erwachsenen Allgemeinbevölkerung in Deutschland befürworteten die Impfung, während 20,5% zögertenⁱⁱⁱ. Die Impfrate bei ERE-Patienten, die im Dezember 2021 zwei Impfungen erhalten hatten (Tabelle1) war mit 88,8 % höher als in der deutschen Allgemeinbevölkerung (85,4%).

Schlussfolgerung:

Die Impfbereitschaft bei ERE-Patienten war hoch. Bemerkenswerterweise übertraf diese Bereitschaft, die aufgrund der berichteten Impfakzeptanz zu erwartender Rate und möglicherweise sogar die in der Allgemeinbevölkerung beobachtete Rate. Die Wirksamkeit von Impfkampagnen und Aufklärungsinitiativen könnte zu diesem positiven Ergebnis beigetragen haben. Zukünftige Bemühungen sollten sich daher auf junge Patienten und Frauen konzentrieren.

Quellenangaben:

i MacDonald NE; SAGE Working Group on Vaccine Hesitancy. Vaccine hesitancy: Definition, scope and determinants. *Vaccine*. 2015 Aug 14;33(34):4161-4. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.04.036. Epub 2015 Apr 17. PMID: 25896383.

ii RKI - Navigation - COVIMO - COVID-19 Impfquoten-Monitoring in Deutschland

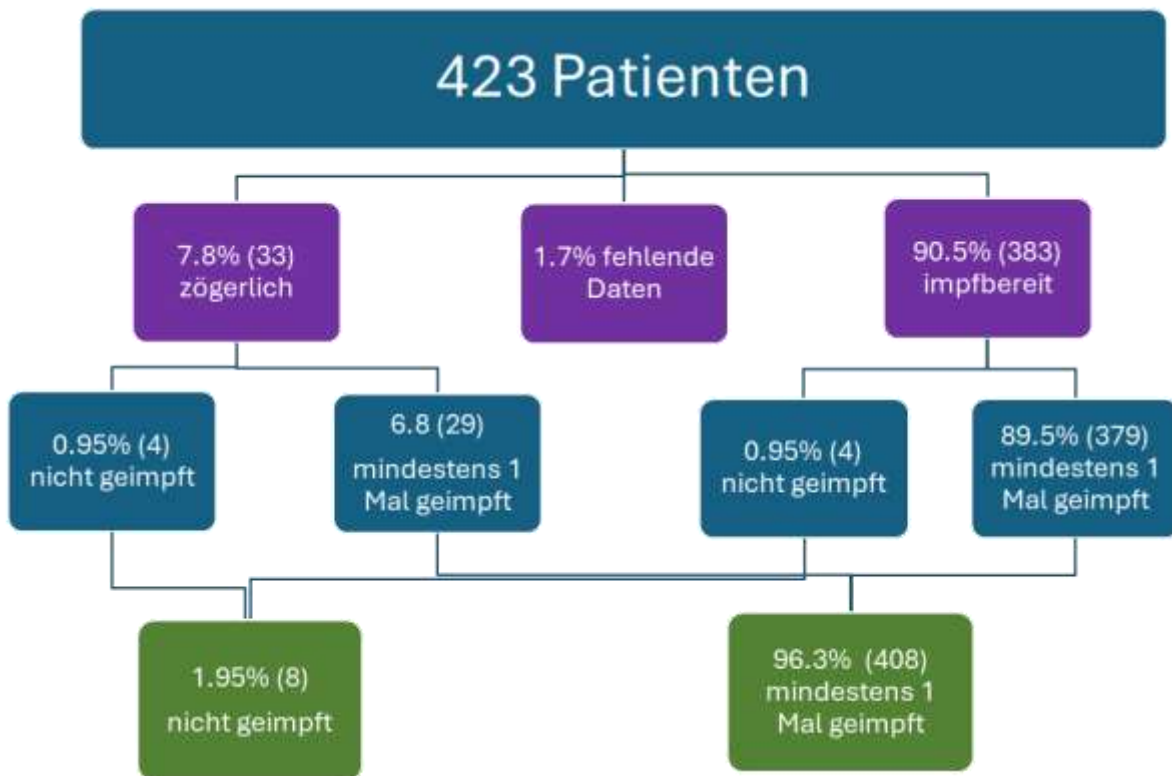
iii COVID-19 Impfdashboard

Offenlegungserklärung:

Keine Angaben

| | | |
|---|-------------------------|---------|
| Alter (Jahren), mean (SD) | 54.7 ± 12.8 | |
| Frauen, No. (%) | 263 (62.1) | |
| ERE, No. (%) | | |
| Rheumatoide Arthritis | 154 (36.4) | |
| Axiale Spondyloarthritis | 119 (28.1) | |
| Psoriasis Arthritis | 60 (14.1) | |
| Kollagenose oder Vaskulitis | 90 (21.2) | |
| Dauer der Grunderkrankung (Jahren), mean (SD) | 9.9 ± 8.5 | |
| Therapie, No. (%) | | |
| bDMARDs | 278 (65.7) | |
| csDMARDs | 107 (25.3) | |
| tsDMARDs | 26 (6.1) | |
| keine DMARDs | 11 (2.6) | |
| Bildungsgrad, No. (%) | | |
| gering (< 8 Jahren) | 38 (8.9) | |
| moderat (8 to 12 Jahren) | 225 (53.2) | |
| hoch (> 12 Jahren) | 131 (30.9) | |
| Komorbiditäten, No. (%) | | |
| Diabetes mellitus | 45 (10.6) | |
| Chronische pulmonale Erkrankung | 83 (19.6) | |
| Chronische Niereninsuffizienz | 28 (6.6) | |
| Variable | Korrelationskoeffizient | p value |
| Mann | -1.65 | 0.011 |
| Alter über 60 | -1.35 | 0.013 |
| Niedriger Bildungsgrad | 0.563 | 0.242 |
| Diabetes Mellitus | 1.19 | 0.27 |
| Chronische pulmonale Erkrankung | -0.41 | 0.45 |
| Chronische Niereninsuffizienz | -0.47 | 0.57 |
| Wiederkehrende Infektionen | 0.22 | 0.72 |
| Sepsis in der Vorgeschichte | -0.25 | 0.76 |
| Pneumonie in der Vorgeschichte | -0.9 | 0.25 |
| Nicht geimpft | -2.69 | 0.003 |
| Impfgegner | -3.05 | 0.04 |

Abbildung 1



Der besondere Fall

FA.01

Myalgien in atypischer Lokalisation - eine PET-CT deckt auf

Elena Dorothea Brenner¹, Christina Gebhardt¹, Matthias Thaler¹, Frank Berger², Alla Skapenko¹, Hendrik Schulze-Koops¹

¹Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, LMU Klinikum München, München, Germany

²Klinik und Poliklinik für Radiologie, LMU Klinikum München, München, Germany

Vorgeschichte:

Ein 60-jähriger Patient stellt sich mit ausgeprägten Ganzkörpermyalgien mit Schwerpunkt in der Unterarm- und Unterschenkelmuskulatur, ubiquitären Arthralgien, Raynaud-Syndrom und AZ-Verschlechterung erstmalig vor. Als relevante Nebendiagnose ist ein diskoider Lupus erythematodes vorbekannt. Zum Vorstellungszeitpunkt besteht seit Monaten keine Dauermedikation.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Distal betonte, immobilisierende Myalgien der Unterarm- und Unterschenkelmuskulatur, ubiquitäre Arthralgien, Raynaud-Syndrom, diskoidale Plaques (Gesicht, Schultern), AZ-Verschlechterung.

Diagnostik:

Laborchemisch zeigten sich ein erhöhter CRP-Wert (13 mg/l) sowie Mi-2 beta- und Pm-Sci75-AK. Die CK war wiederholt normwertig. Sonographisch und im konventionellen Röntgen konnten entzündliche Veränderungen im Bereich der druckschmerzhaften Gelenke ausgeschlossen werden. In der Kapillarmikroskopie zeigte sich mit einer unregelmäßigen Kapillaranordnung, vereinzelt Megakapillaren sowie Einblutungen ein Kollagenose-typischer Befund.

Zur Neoplasiesuche bei Mi-2 beta-Positivität erfolgte die Durchführung einer F18-FDG-PET/CT, bei der sich kein malignomsuspekter Befund ergab. In den Unterarmextensoren (linksbetont) konnte jedoch eine FDG-Mehranreicherung nachgewiesen werden. In der MRT des linken Unterarms ergab sich eine lediglich geringe Signalanhebung in fettgesättigter T2w-Sequenz bei differentialdiagnostisch vorliegendem Ödem ohne korrelierende pathologische Kontrastmittelaufnahme in fettgesättigter T1w. Elektromyographisch und in einer Muskelbiopsie der Extensorengruppe des linken Unterarms ergab sich ein unauffälliger Befund.

Die anderweitige Neoplasiesuche zeigte sich ohne pathologische Befunde.

Hinweise für eine kardiale sowie pulmonale Mitbeteiligung ergaben sich nicht.

Therapie:

Bei V.a. ein Myositis-Ssc-Overlap-Syndrom Einleitung einer Prednisolontherapie (Startdosis 30 mg/d) mit anschließendem Reduktionsschema. Zudem Beginn einer immunmodulierenden Therapie mit MTX 15 mg.

Weiterer Verlauf:

Wenige Tage nach Einleitung der Prednisolontherapie berichtete der Patient von einer Reduktion der Myalgien, Arthralgien sowie einer Abheilung der diskoiden Plaques. Laborchemisch ergab sich eine Normalisierung der Entzündungszeichen. Da es unter der Prednisolonreduktion zu einer erneuten Zunahme der Myalgien kam, wurde die Therapie um MTX erweitert und die Prednisolondosis kurzfristig erneut auf 30 mg erhöht.

Im vorliegenden Fall konnten die durch den Patienten anamnestisch beschriebenen atypischen distalen Myalgien in den Unterarmen (linksbetont) durch die FDG-Mehranreicherung in den Extensoren der Unterarmmuskulatur (ebenfalls linksbetont) objektiviert werden. Warum in der MRT des linken Unterarms lediglich ein geringes Ödem im korrelierenden Bereich zu verzeichnen war, bleibt zum aktuellen Zeitpunkt etwas unklar. Eine erhöhte Sensitivität zur Detektion der Myositis durch die FDG-PET-CT erscheint möglich, die wissenschaftliche Datenlage ist diesbezüglich aktuell allerdings unzureichend und bedarf weiterer Exploration.

FA.02

An Old Enemy

Arnd Becker¹, Barbara König², Mareike Cattelan³

¹Ortenau Klinikum Offenburg Kehl, Departement Kardiologie, Offenburg, Germany

²Institut für Pathologie, Lahr, Germany

³Ortenau Klinikum Offenburg-Kehl, Departement für Unfallchirurgie & Orthopädie, Offenburg

Vorgeschichte:

Erste Vorstellung mit seit ca. 6 Monaten bestehender Schwellung des rechten Handgelenkes in der Handsprechstunde. Anamnestisch Trauma vor ca. 2 Jahren, 4-wöchige Schienenersorgung.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Massiv geschwollenes Handgelenk ohne Überwärmung. Keine aktive Extension. Fingerbeugung eingeschränkt.

Diagnostik:

Röntgen mit fortgeschritten destruiertem Handgelenk im Sinne eines karpalen Kollapses. Ausgeprägte feinfleckige Entkalkung der Handwurzel als auch großer Teil der Mittelhand. In der Kernspintomografie ausgeprägte Arthritis des Handgelenkes sowie eine fortgeschrittene ausgeprägte Synovialitis der Beuge- und Strecksehnen. CRP 10mg/l, Thrombozyten 400.000/μl, sonstiges Labor unauffällig.

Therapie:

Synevektomie im Handgelenk mit partieller Synovektomie der Streck- und Beugesehnen. Histologisch epitheloidzellige Granulome mit Nekrosen, Ziehl-Neelsen negativ, positiver Nachweis von Mycobacterium tuberculosis Komplex in der PCR.

CT Thorax: Herdbefunde im linken Oberlappen mit 2cm großer Kaverne. Postspezifische Veränderungen in beiden Oberlappen. Sputum positiv auf Mycobacterium tuberculosis Komplex in der PCR, nach 4 Wochen auch Kultur positiv. Einleitung einer 4-fach Kombinationstherapie unter stationären Bedingungen bis zur Dokumentation dreier nachfolgender negativer mikroskopischer Sputumbefunde.

Weiterer Verlauf:

Fortführung einer Rifampicin-haltigen Kombinationstherapie über 6 Monate. Sanierung des destruierten Handgelenkes im Intervall geplant.

Bei fehlender diagnostischer Zuordnung - hier Diskrepanz von massiver Gelenkzerstörung und nur geringer klinischer Symptomatik mit nahezu fehlender serologischer Entzündung – ist eine bioptische Klärung sinnvoll. Dabei sollte auch die Tuberkulose als „alter Feind“ (2) differentialdiagnostisch berücksichtigt werden. Der Fall unterstreicht die Notwendigkeit der interdisziplinären Zusammenarbeit in der Rheumatologie (1).

Quellenangaben:

1 Tuberculous arthritis of native joints – a systematic review and European Bone and Joint Infection Society workgroup report. Leonard C. Marais, Luan Nieuwoudt, Adisha Nansook, Aditya Menon and Natividad Benito. *J. Bone Joint Infect.*, 8, 189–207, 2023. <https://doi.org/10.5194/jbji-8-189-2023>.

2 Tuberculosis in Dr Granville's mummy: a molecular re-examination of the earliest known Egyptian mummy to be scientifically examined and given a medical diagnosis. Helen D. Donoghue, Oona Y.-C. Lee, David E. Minnikin, Gurdyal S. Besra, John H. Taylor and Mark Spigelman *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 277(1678): 51-56. 2010. <https://doi.org/10.1098/rspb.2009.1484>

FA.03

Kieferschmerzen als seltene Beteiligung einer CRMO oder (rheumatische) Läuse und Flöhe?

Denise Müller¹

¹Carl-Thiem-Klinikum, 4. Medizinische Klinik, Cottbus, Germany

Vorgeschichte:

22-jährige Patientin mit bekannter CRMO seit 04/2018 mit damaligem Nachweis von Herden im Bereich der Femurepiphysen, Tibiae und Fibulae (CRP>160mg/dl, BSG 100mm/1. Std.), die unter Therapie mit Ibuprofen seit 12/18 in klinischer und bildmorphologischer Remission ist. 12/2021 wurde zuletzt eine Ganzkörper-MRT mit Nachweis einer Lymphadenopathie links axillär (gewertet als reaktiv bei Z.n. Covid-Impfung) ohne kein Anhalt für eine aktive CRMO durchgeführt. Nebenbefundlich sind eine Dilatation des Aortenbulbus (max. 43 mm), moderate Aortenklappeninsuffizienz, linksventrikuläre Dilatation und erniedrigte LV-EF bekannt. Z.n. multiperforiertes ASD 2006.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Seit 09/22 beklagt sie rezidivierend Schmerzen in den Kiefergelenken, die unter NSAR gut kupierbar waren. 12/23 Vorstellung im CTK bei weiterhin bestehenden Kieferschmerzen und anhaltend hohen Entzündungswerten (CRP 93mg/dl, BSG 80mm). Sie fühlte sich nicht belastbar.

Diagnostik:

Wir führten eine PET-CT zur Fokussuche durch, die keinen Anhalt für die Floridität der vorbekannten CRMO ergab. Es zeigte sich jedoch das Bild einer Großgefäßvaskulitis (Takayasu-Arteriitis) mit floridem Befall der Aorta ascendens und des Aortenbogens, der linken A. subclavia sowie mit Aktivitätsmaximum in der linken A. carotis communis im mittleren Drittel. Duplexsonografisch war in der A.carotis comm. links ein vollständiger Verschluss sowie rechts eine deutliche Einengung und in den Abgängen der A. temp. sup. kein Flusssignal nachweisbar. Weiterhin war eine nunmehr hochgradige Aorteninsuffizienz objektivierbar.

Therapie:

Wir leiteten zunächst hochdosiert Glukokortikoide ein, worunter die Entzündungswerte rasch rückläufig waren. Im Verlauf erhielt sie zusätzlich MTX.

Weiterer Verlauf:

Auf Wunsch der Kardiologen wurde eine zügige TAVI-Vorbereitung forciert. Nach Stabilisierung empfehlen diese die herzchirurgische Versorgung. Aktuell sind die Entzündungswerte wieder leicht erhöht unter weiterem Ausschleichen der GC (CRP 5,9mg/l, Leuk 12,2 Gpt/l).

Quellenangaben:

1 Weihe, S., Eufinger, H., Terhaar, O. et al. Mandibulabeteiligung bei der chronisch rekurrenden multifokalen Osteomyelitis (CRMO) im Erwachsenenalter. Mund Kiefer GesichtsChir 4, 187–192 (2000)

2 Klemm, P. et al. SAPHO-Syndrom- Ein Überblick und nosologische Differenzierung von 35 Krankheitsfällen. Z Rheumatol 2021 80:456–466

FA.04

Fibromyalgie oder Kolibri?

Anne Brüning¹, Aaron Juche¹, Andreas Krause¹

¹Immanuel Krankenhaus Berlin Buch, Rheumatologie, Berlin, Germany

Vorgeschichte:

Die stationäre Aufnahme der 58-jährigen Patientin erfolgte mit der Verdachtsdiagnose eines Fibromyalgiesyndroms. Die Patientin berichtete seit Jahren unter wechselnden Myalgien, Abgeschlagenheit und Schlafstörungen zu leiden. Seit 3-4 Monaten bestünden zudem diffuse massive Weichteilschmerzen, eine B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Nachtschweiß) sowie ein ausgeprägtes Krankheitsgefühl. In der ambulanten Diagnostik waren eine leichte Erhöhung der Entzündungsparameter sowie eine Eosinophilie aufgefallen. Nach Atemwegsinfekten besteht eine bronchiale Hyperreagibilität. Ein Asthma bronchiale sei nicht vorhanden. Aufgrund zunehmender ödematöser und dellenförmiger Hautveränderungen der unteren Extremität erfolgte die Abklärung eines Lip-/Lymphödems, für das sich jedoch keine Hinweise ergaben.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Massive Weichteilschmerzen, B-Symptomatik (Gewichtsverlust, Nachtschweiß), ausgeprägtes Krankheitsgefühl, Eosinophilie.

Diagnostik:

a) Ambulante Diagnostik:

CT-Thorax und Lungenfunktionstestung unauffällig. Skelettszintigraphie mit diskret inflammatorischen Veränderungen am Os trapezium links sowie beiden Schultern. Nachweis degenerativer Veränderungen MRT der LWS.

b) Klinische Diagnostik:

Labor: Geringe Entzündungszeichen (CRP 13 mg/l, BSG 9 mm/h). Im Blutbild Eosinophilie mit 1,6 G/l (19 %). LDH leicht erhöht (5,12 µkat/l). CK und Myoglobin unauffällig. ANA 1:80 mit AC-4 Muster, ENA-Screen negativ. Die übrige immunologische Diagnostik einschl. Myositis-Blot und ANCA negativ. IgG4, Gesamt-IgE und -IgA normwertig.

Sonographie Gelenke und Gefäße: keine Arthritis, keine Arteriitis.

MRT beider Oberschenkel: ausgeprägte Entzündung der Faszien und des Fettgewebes bds. Keine eindeutige Muskelbeteiligung.

Haut-/Faszien-/Muskelbiopsie (Musculus vastus medialis) linker Oberschenkel: Skelettmuskulatur und Faszie mit Zeichen der eosinophilen Fasziitis. Typischer Befund mit begleitender entzündlicher Reaktion der Muskelfasern bei Beschränkung der prominenten leukozytären Infiltrate auf die Faszie.

Therapie:

Wir leiteten eine Therapie mit Prednisolon und MTX ein.

Weiterer Verlauf:

Unter der Therapie waren die klinischen Beschwerden der Patientin regredient (Schmerzintensität VAS 2-5). Im weiteren Verlauf Normalisierung des CrP. MTX wurde subjektiv nicht vertragen und abgesetzt, zunächst Fortsetzung einer Prednisolonmonotherapie (7,5mg pro Tag).

Zusammenfassung: Die Kasuistik beschreibt die eosinophile Fasziitis als seltene Differenzialdiagnose eines Fibromyalgiesyndroms, bei der es durch Infiltration von Eosinophilen zu einer chronischen Inflammation der Septen und Faszien kommt. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es keine evidenzbasierten Therapieempfehlungen. Meistens erfolgt die Therapie mit Glukokortikoiden und einem cDMARD.

Offenlegungserklärung:

Die AutorInnen geben keine Interessenskonflikte an.

FA.05

Unklare rasch progrediente Myositis mit Gehunfähigkeit nach akuter Myokarditis (Coxsackie- und Enterovirus)

Anna Raab¹, Frank Dressler¹

¹Medizinische Hochschule Hannover (MHH), Klinik für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Germany

Vorgeschichte:

16 Jahre altes Mädchen mit vor 6 Monaten aufgetretenem "Herzstechen". In einer auswärtigen Klinik wurde eine akute Myokarditis ohne hämodynamische Relevanz diagnostiziert (Coxsackie- und Enterovirus, IgA und IgG positiv). Nach der Entlassung kam es zu starken Waden- und Armschmerzen, Schwierigkeiten beim Treppensteigen, Gefühl von Unruhe, Abgeschlagenheit und Einschlafschwierigkeiten. Keine Vorerkrankungen, in der Familienanamnese: Mutter mit V.a. maligne Hypertonie und Großonkel mütterlich mit King-Denborough-Syndrom.

Leitsymptome bei Krankheitsmanifestation:

Leicht gerötete Wangen, verminderte Kraft der oberen Extremität (3/5) mit rechtsbetontem Haltetremor, Kraftminderung der unteren Extremität (2/5), Aufrichten aus dem Liegen und Aufstehen aus der Hocke nicht möglich, unsicherer Gang mit Fußheberschwäche, schnelle Ermüdbarkeit und geringe Ptosis.

Diagnostik:

Labor: CK initial 684 U/l, Myositis-Panel: unauffällig, ANA- Titer negativ, CRP negativ, GOT, GPT und LDH normwertig, unauffälliges Blutbild, VWF: Ag normwertig,

Bildgebung: unauffälliges cMTR und spinale MRT

MRT Wadenmuskulatur: Myositis vor allem des rechten M. gastrocnemius (caput mediale) bds.

Weitere Untersuchungen: Muskelbiopsie M. gastrocnemius rechts: Myositis und beginnende Fibrose
Unauffällige Kapillarmikroskopie, Echokardiographie und Lumbalpunktion

Humangenetische Untersuchung: Nachweis einer wahrscheinlich pathogenen Variante im RYR1-Gen, somit Verdacht auf eine autosomal dominant vererbte kongenitale Myopathie.

Therapie:

Zunächst stationäre Aufnahme zur Methylprednisolon -Pulstherapie, die keine Besserung der Symptomatik erbrachte. Bei ausgeprägter Schmerzsymptomatik erhielt die Patientin zusätzlich fest retardiertes Tramadol und NSAR, sowie zusätzlich unretardiertes Tramadol. Im Verlauf probatorischer Therapieversuch mit Dantrolen ohne Verbesserung der Symptome. Aktuell Versorgung mit Gipsschienen der Füße, von den Orthopäden Indikation für eine Orthesenversorgung.

Weiterer Verlauf:

Bei zunehmender beinbetonter Schwäche mit Gangunsicherheit, Myokymien und progredienten Spitzfüßen sowie Ptosis bds. erfolgte eine Verlegung in eine Rehabilitationsklinik. Im Verlauf zunehmende beinbetonte Schwäche mit Gehunfähigkeit, progrediente Spitzfüße und Ptosis. Aktuelle Diagnose: chronische Muskelerkrankung im Zusammenhang mit der nachgewiesenen pathogenen RYR1- Variante, eine psychosomatische Überlagerung wird bei der nicht plausiblen Spitzfußstellung angenommen. Ein In-vitro-Kontraktionstest wurde der Familie empfohlen.

FA.06

Kopfschmerzen und hohes CRP – ganz klar RZA!?

Dana Lemmer¹, Johannes Kuttner², Annett Voigt¹, Markus Bieringer², Andreas Krause¹

¹Immanuel Krankenhaus Berlin, Innere Medizin/Rheumatologie, Berlin, Germany

²Helios Klinikum Berlin Buch, Nephrologie/Kardiologie, Berlin, Germany

Vorgeschichte:

53-jährige Patientin mit seit 4 Wochen bestehenden frontal und okzipital betonten Kopfschmerzen sowie erhöhten Entzündungsparametern. Vor Symptombeginn fand ein Angelurlaub in Schweden statt. Im Verlauf traten erhöhte Temperaturen bis 38,3 °C mit Nachtschweiß auf. Der Blutdruck habe mit 133 mmHg systolisch höher gelegen als gewöhnlich. Stationäre Aufnahme, hier auffällig erhöhte Entzündungsparameter und im Verlauf Verschlechterung der zuvor normalen Nierenfunktion. Blutkulturen negativ, TEE ohne Hinweis für Endokarditis, cCT und cMRT unauffällig. Übernahme der Patientin mit V.a. eine Riesenzellarteriitis (RZA) sowie eine entzündliche Nierenerkrankung.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Frontaler und okzipitaler Kopfschmerz, Krankheitsgefühl, leichtes abendliches Fieber bis 38,3° Celsius, schaumiger Urin.

Diagnostik:

Keine entzündlichen Hautveränderungen, keine Hautvaskulitis. Keine Infektsymptomatik. Labor: Hb 6,1 mmol/l, MCH/MCV normwertig, CRP 37,3 mg/l, BSG 116 mm/h, Leukozyten 7,4 Gpt/l, Kreatinin zunächst 196 µmol/l (MDRD-GFR 25 ml/min) im Verlauf nach 3 Tagen 246 µmol/l (MDRD-GFR 19 ml/min). Urin: Albuminurie, tubuläre Proteinurie, etwas Erythrozyturie, keine Akanthozyten, Sonografie Abdomen: kein Harnstau. Immunserologie: ANCA negativ, ANA und ENA Screen negativ, GBM-AK negativ. Erregerdiagnostik: Hanta-Virus-IgM negativ, Hanta-Virus-IgG negativ. Sonografie: Temporalarterien und Axillararterien unauffällig.

Therapie:

Keine. Bei fehlenden Hinweisen auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung Überweisung an die Nephrologie.

Weiterer Verlauf:

Bei akutem Nierenversagen Grad 4 nach KDIGO Durchführung einer Nierenbiopsie mit Nachweis einer schweren tubulointerstitiellen Nephritis. Aufgrund neu aufgetretener Sehstörungen mit Verschwommensehen ophthalmologische Diagnostik mit Erstdiagnose einer beidseitigen Uveitis anterior. Es wurde die Diagnose eines TINU-Syndroms (TubuloInterstitielle Nephritis mit Uveitis) gestellt und eine Therapie mit Glukokortikoiden eingeleitet.

DD bestand zunächst der V.a. eine Hanta-Virus Infektion (Angelurlaub, interstitielle Nephritis, deutlich zunehmende Inzidenz) und eine RZA (neu aufgetretene Kopfschmerzen, deutlich erhöhte Entzündungsparameter). Beide Erkrankungen konnten ausgeschlossen werden. Die Kombination von tubulointerstitieller Nephritis und Uveitis führte zur Diagnose eines TINU-Syndroms.

Ätiopathogenese dieser seltenen entzündlichen Erkrankung ist unklar, ein externe Auslöser und eine autoimmune Pathogenese werden vermutet. Die Prognose ist günstig, meist heilt die Erkrankung wieder aus, oft allerdings mit Defekten an Auge und Niere¹.

Quellenangaben:

1 Clive DM, Vanguri VK. The Syndrome of Tubulointerstitial Nephritis With Uveitis (TINU). Am J Kidney Dis. 2018 Jul;72(1):118-128

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

FA.07

28-jähriger Mann mit starken Schmerzen am kleinen Finger

Martin Gehlen¹, Karin Mahn¹, Michael Schwarz-Eywill¹, Shahin Zolfaghari¹, Anna Maier²

¹Klinik Der Fürstenhof, Rheumatologie und Osteologie, Bad Pyrmont

²Nordwestdeutsches Rheumazentrum, St. Josef Stift, Rheumatologie, Send, Germany

Vorgeschichte:

Der 28-jährige Arbeiter in der Automobilindustrie wurde in unserer rheumatologischen Rehabilitationsklinik vorgestellt, weil er wegen zunehmender Schmerzen in der rechten Hand nicht mehr in der Lage war seine Arbeit durchzuführen. Die Erwerbsfähigkeit war in hohem Maße bedroht. Bei der Arbeit mussten ständig repetitive Bewegungen der Hände durchgeführt werden. Es folgten mehrere orthopädische Vorstellungen. Ein MRT der Hand war als unauffällig beschrieben worden.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Der Patient klagte über starke stechende Schmerzen und Taubheitsgefühl der Hand, die volar vom Os pisiforme aus in den kleinen Finger bis zum Mittelglied ausstrahlten. Der dorsale Bereich und das Endglied des 5. Fingers waren nicht betroffen. Motorische Ausfälle bestanden nicht.

Diagnostik:

Unter der Verdachtsdiagnose eines Loge de Guyon Syndroms erfolgte eine sonographische Diagnostik. In der Loge de Guyon wurde eine Kompression des N. ulnaris dargestellt, sodass die Verdachtsdiagnose bestätigt werden konnte. Als Ursache wurde ein akzessorischer M. abductor digiti minimi identifiziert. Dieser hatte seinen Ursprung an der Faszie des Unterarms, lief durch die Loge de Guyon und vereinigte sich distal mit dem M. abductor digiti minimi.

Therapie:

Eine Kompression des N. ulnaris in der Loge de Guyon kann u.a. durch externe Kompression (z.B. Fahrradfahren), Ganglionzysten und Frakturen des Os hamatum entstehen. Eine seltene Ursache ist ein akzessorischer M. abductor digiti minimi, der eine Normvariante darstellt. Durch repetitive Bewegungen der Hand im Rahmen der Fließbandarbeit kam es zu der klinischen Manifestation. Der Patient wurde neurochirurgisch vorgestellt. Dort wurde ein konservatives Vorgehen gewählt. Durch eine innerbetriebliche Umsetzung konnte eine Entlastung der Hand bewirkt werden. Der Fall

zeigt die Bedeutung des Ultraschalls von Nerven. Retrospektiv wäre der Muskel im MRT sichtbar gewesen.

Weiterer Verlauf:

Der Patient ist beschwerdeärmer. Neurochirurgische Verlaufskontrollen erfolgen.

Offenlegungserklärung:

Keine Interessenskonflikte

Wenn der Kniegelenkerguss übrig bleibt

Anna Flöge¹, Stefan Krämer¹, Thomas Rauen¹

¹Uniklinik Aachen, Klinik für Nieren- und Hochdruckkrankheiten, rheumatologische und immunologische Erkrankungen, Aachen, Germany

Vorgeschichte:

Erstvorstellung in unserer rheumatologischen Sprechstunde im Juni 2022 aufgrund seit Ende 2021 bestehender Myalgien im Bereich des Schultergürtels und inzwischen des Beckengürtels und einer 2-stündigen Morgensteifigkeit, vom betreuenden Hausarzt unter dem Verdacht einer Polymyalgia rheumatica bereits einen Prednisolonstoß erhalten, worunter sich die Beschwerden gebessert hätten; zum Erstvorstellungszeitpunkt Einnahme von 10 mg Prednisolon/d

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Myalgien im Bereich des Schulter- und Beckengürtels, Fatiguesymptomatik, leichte Gelenkschmerzen im Bereich der Knie sowie des MCP-Gelenks des linken Zeigefingers, keine Hautveränderungen

Diagnostik:

- Labordiagnostik: CRP 16-30 mg/l, BSG 50-60 mm/h, Rheumafaktor negativ, Anti-CCP-AK negativ, ANA negativ, ANCA negativ, Borrelien-Serologie (IgG und IgM) negativ, HLA-B27 negativ
- Gelenksonographie Hände 06/2022: Leicht- bis mittelgradiger Erguss und synovitischer Aspekt an MCP II links, sowie dezent MCP V links, MCP IV rechts und 1-2 PIPs als minimaler Saum
- MRT der Knie bds 05/2023: beidseits kleiner Gelenkerguss, Bakerzysten und leichter Knorpelschaden
- Gelenksonographie Knie 09/2023: große Kniegelenkergüsse bds mit Synovialitis und linksseitig großer Bakerzyste
- 02/2024: im Gelenkpunktat Nachweis von Borrelien-DNA

Therapie:

Cortisonstoßtherapie seit 01/2022, 06/2022 Beginn Methotrexat 10 mg + Cortisontapering, 12/2022 MTX bei UAW (Haarausfall) abgesetzt, 01/2023 Umstellung auf Leflunomid, 08/2023 Umstellung auf Adalimumab 40 mg, 09/2023 Umstellung auf Tocilizumab 162 mg/ Woche, Kniegelenkspunktion bds sowie Triamcinolon i.a., RSO rechtes Knie 10/2023 + linkes Knie 11/2023; 02/2024 Beendigung der Therapie mit Tocilizumab bei zunehmenden Hautausschlägen und fehlender Wirkung, Beginn einer antibiotischen Therapie mit Doxycyclin

Weiterer Verlauf:

Zum Zeitpunkt der Abstracterstellung (03/2024) sehen wir ein Teilansprechen der Beschwerden. Inwiefern weitere lokale Therapiemaßnahmen für die Knie erforderlich sein werden, lässt sich aktuell noch nicht final klären.

Fazit:

Der Fall illustriert die diagnostische Schwierigkeit der Diagnose einer Lyme-Arthritis bei ungewöhnlicher klinischer Manifestation und fehlendem serologischem Nachweis. Retrospektiv berichtete die Patientin, in der Vergangenheit mehrfach Zeckenstiche gehabt zu haben. Es sei jedoch zu keinem Zeitpunkt zur Entwicklung eines Erythema migrans gekommen.

FA.09

Vom B-Zell-Lymphom zur Kollagenose - CAR T-Zell-Therapie bei Beteiligung des Zentralen Nervensystems

Carolin Folkert¹, Birgit Köhler¹

¹Städtisches Klinikum Karlsruhe, Medizinische Klinik I, Karlsruhe, Germany

Vorgeschichte:

Herr A. ist 20 Jahre alt und von Beruf Bundeswehrsoldat. 2021 begann die Erkrankung mit Hautveränderungen und einem Raynaud-Syndrom, im Verlauf entwickelte sich ein progredientes akrales Ischämiesyndrom. Ab Januar 2023 traten Alopezie, Sicca-Symptomatik und Fatigue hinzu. Im Mai 2023 wurde die Diagnose eines Systemischen Lupus erythematodes (SLE) im Bundeswehrkrankenhaus Hamburg gestellt.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Bei erstmaliger Vorstellung bei uns im November 2023 bestand neben der o.g. Symptomatik eine seit 4 Monaten progrediente spastische Paraparese der Beine sowie eine Harninkontinenz.

Diagnostik:

Im Autoimmunlabor zeigte sich eine typische Autoantikörperkonstellation (ANA, Anti-dsDNA, Anti-Sm). Im MRT sowie in elektrophysiologischen Untersuchungen bestätigte sich eine Myelitis des thorakalen Rückenmarks. Nach Ausschluss von Differenzialdiagnosen wie des Neuromyelitis-optica-Spektrums mittels Liquoruntersuchung und histologischen Ausschluss eines Lymphoms bei multilokulärer Lymphadenopathie stellten wir die Diagnose einer SLE-assoziierten Myelitis.

Therapie:

Sobald die Diagnose gestellt war, initiierten wir einen Hochdosisprednisolonstoß. Nach Kostenzusage der Krankenkasse für Rituximab begannen wir mit der immunsuppressiven Therapie. Nach diesen wenigen Wochen zeigte sich bereits ein ausgeprägter klinischer und bildgebender Progress. Wir entschieden uns aufgrund der rasch fortschreitenden Erkrankung für eine Kombinationstherapie mit Cyclophosphamid. Additiv führten wir eine Immunadsorption durch.

Weiterer Verlauf:

Unter der o.g. Therapie stellten wir nur wenige Wochen später einen weiteren schweren Progress der Myelitis fest. Herr A. war inzwischen stuhlinkontinent und ausschließlich mit Rollstuhl mobil. Aufgrund dieses Verlaufs und Unwirksamkeit der bisherigen Therapien nahmen wir Kontakt zum Universitätsklinikum Erlangen auf, um den Patienten zur Chimeric Antigen Receptor (CAR) T-Zell Therapie vorzustellen. Nach Übernahme des Patienten erfolgte die Leukapherese, aktuell läuft die CAR T-Zellherstellung. Wir erwarten die nächsten ein bis zwei Wochen die Zellrückgabe. Der Ausgang des Falls ist damit noch offen.

Es gibt Wirksamkeitsnachweise der CAR T-Zell Therapie für die Beteiligung des Zentralen Nervensystems (ZNS) bei B-Zell-Lymphomen, sodass die Therapie erfolgsversprechend scheint (1). In den bisherigen Studien ist die CAR T-Zell-Therapie für den therapierefraktären SLE mit hoher Krankheitsaktivität sehr erfolgreich remissionsinduzierend (2,3). Unter den bisherigen Fallserien zur CAR T-Zell Therapie war kein Patient mit schwerer ZNS-Beteiligung (2,3). Die letzten fünf Jahre gab es keine neuen Daten zum ZNS-Lupus (4). Dies macht unseren Fall besonders berichtenswert, denn wirksame und effektive Therapien werden für die ZNS-Beteiligung des SLE dringend benötigt.

Quellenangaben:

- 1 Cook et al., „Toxicity and efficacy of CAR T-cell therapy in primary and secondary CNS lymphoma“
- 2 Müller Fabian et al., „CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease — A Case Series with Follow-up“.
- 3 Mackensen et al., „Anti-CD19 CAR T Cell Therapy for Refractory Systemic Lupus Erythematosus“.
- 4 Fanouriakis et al., „EULAR Recommendations for the Management of Systemic Lupus Erythematosus“.

Offenlegungserklärung:

Den oben beschriebenen Fall betreffend bestehen keine Interessenskonflikte.

FA.10

Proximale Hautatrophie und positive Anti-NOR-90-Antikörper - atypische Präsentation einer Systemischen Sklerodermie?

Jan Rademacher¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Germany

Vorgeschichte:

Eine 55-jährige Patientin stellte sich erstmalig in unserer rheumatologischen Tagesklinik vor. Sie demonstrierte eine, seit drei Jahren bestehende proximale kutane Atrophie der Oberarm- und Oberschenkel-bzw. Glutealregion mit schmerzhafter Induration und Hypomobilität der subkutan liegenden Muskulatur (Abbildung 1). Im Vorfeld erfolgte eine dermatologische Diagnostik mit bioptisch uneindeutigem Befund (womöglich tiefe Morphea oder Lupus profundus im nicht-inflammatorischem Spätstadium). Im Systemische-Sklerose Immunoblot waren Anti-NOR-90-Antikörper positiv (+++) und es bestanden Arthralgien, sodass nach dermatologischer Überweisung nun die Abklärung einer Systemischen Sklerose erfolgen sollte. Die Patientin verneinte eine Raynaud-Symptomatik und puffy-fingers, es bestand kein Diabetes mellitus oder Schilddrüsendiffunktion. Sie beschrieb jedoch zunehmende Schmerzen im Bereich der PIP-Gelenke unabhängig von der Tageszeit und eine kurzzeitige Morgensteifigkeit.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

- Proximale Hautatrophie
- Arthralgien der PIP-Gelenke

Diagnostik:

Labor: Unauffälliges Blutbild und Nieren-/Leberfunktion, CRP und BSG normwertig. Rheumfaktor leicht erhöht, Anti-CCP-Antikörper negativ, ANA 1:100 (Zellkern homogen), ENA-Screen negativ, Myositis-Profil 4 EUROIMMUN negativ, NOR-90-Antikörper (+++)

Kapillarmikroskopie ohne Nachweis von Megakapillaren, Ödem, Blutungen oder signifikanten Kaliberschwankungen (2)

Arthrosonografie von Hand und Fuß mit osteoproliferativen Veränderungen der PIP- und DIP-Gelenke Ganzkörper-MRT mit Nachweis einer symmetrischen Lipoatrophie (s. Abbildung 3 und 4)

CT-Thorax: Unauffälliges Lungenparenchym, kein Anhalt für interstitielle Lungenerkrankung.

TTE: Normwertige Herzdimensionen und Funktion. PAPsys nicht erhöht.

Erweiterte Anamnese: Die Patientin wurde mehrfach abdominell operiert, u.a. aufgrund einer kongenitalen Uretherhypoplasie/-stenose sowie eine Splenektomie/Pankreasresektion,

histologisch ohne den initial vermuteten Malignomnachweis. Auf Nachfrage bestätigte die Patientin tägliche s.c.-Injektionen von Piritramid über einen Zeitraum von 18 Monaten aufgrund chronischer Schmerzen nach den diversen Operationen. Sie beschrieb Injektionen in die betroffenen Regionen der Schulter- und Glutealregion.

Diagnose:

Lokale Lipoatrophie nach multiplen Subkutaninjektionen.

Therapie:

Es folgte eine Überweisung zur physikalischen Therapie mit Physio- und Ergotherapie. Die Patientin wurde bereits schmerztherapeutisch begleitet und adäquat oral analgetisch eingestellt.

Weiterer Verlauf:

Entfällt.

Offenlegungserklärung:

Der Autor gibt keine Interessenskonflikte an.

Abbildungen

Abbildung 1

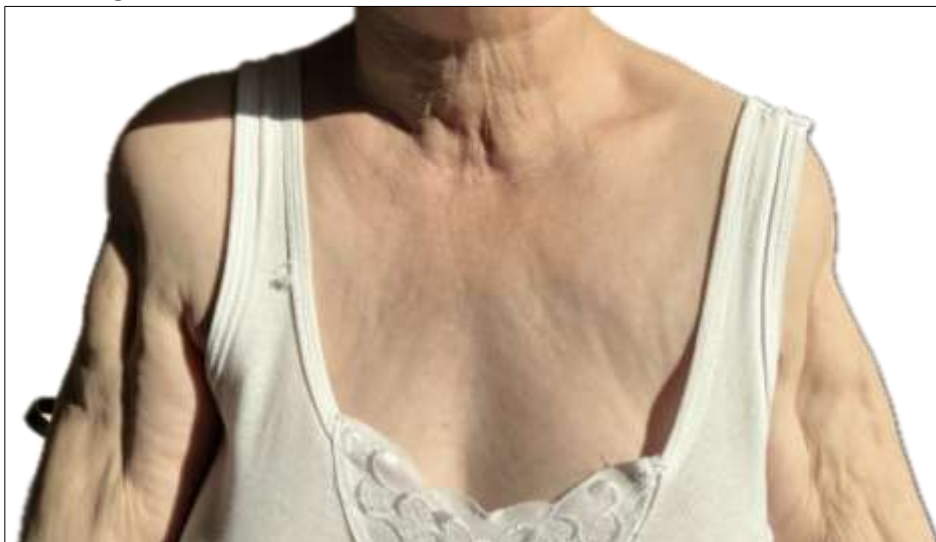


Abbildung 2: Kapillarmikroskopie



Abbildung 3: Ganzkörper-MRT mit Transversalschnitt auf Höhe der Oberschenkel

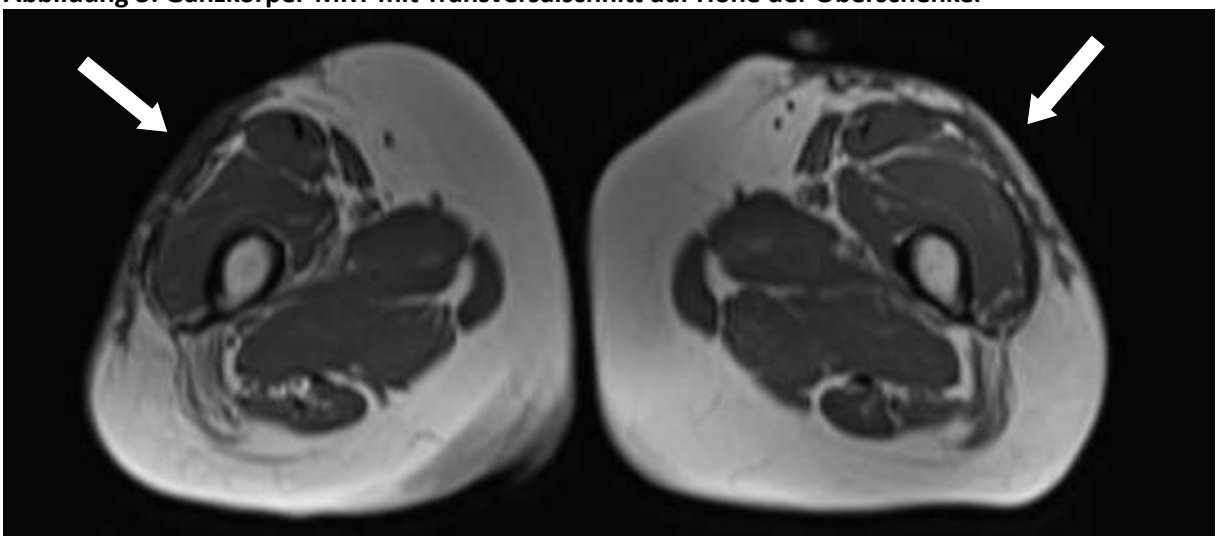
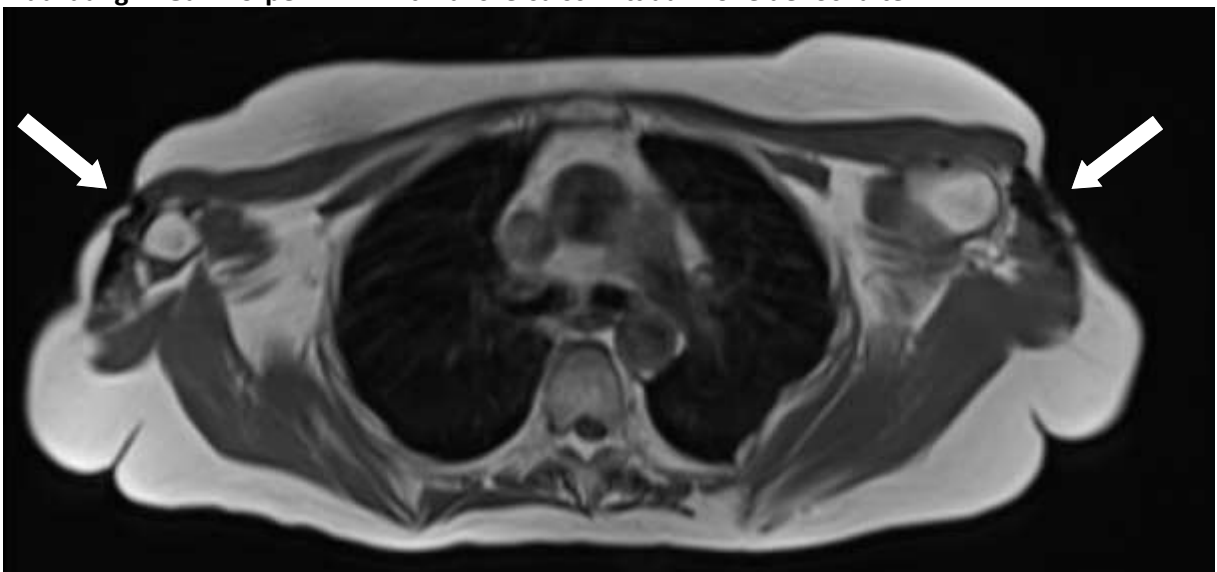


Abbildung 4: Ganzkörper-MRT mit Transversalschnitt auf Höhe der Schulter



FA.11

E2: Exot und Eosinophilie stiften Verwirrung in der Rheumatologie

Sarah Mayr¹, Quirin Bachmann¹, Uwe Heemann¹, Philipp Moog¹, Ariane Hammitzsch^{1,2}

¹Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München, Abteilung für Nephrologie, München, Germany

²Technische Universität München, School of Medicine and Health, Klinikum rechts der Isar, Abteilung für Nephrologie, München

Vorgeschichte:

Wir beschreiben den Fall einer aktuell 52-jährigen Patientin, die sich erstmals 2007 extern mit Hämoptysen, Husten und Dyspnoe vorstellte. Computertomographisch zeigten sich alveoläre Infiltrate sowie eine mediastinale Lymphadenopathie. Laborchemisch fielen positive antinukleäre Antikörper, anti-dsDNA-Antikörper, positive Anti-Scl-70-Antikörper und eine Eosinophilie auf. Nach Steroidgabe waren die Symptome rückläufig, jedoch kam es in der Folge zu rezidivierenden Pneumonien sowie einer höhergradigen Mitralklappeninsuffizienz und histologisch nachgewiesener Myokardfibrose. Bei V.a. eine eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (eGPA) mit kardialer Beteiligung wurde eine Therapie mit hochdosiertem Prednisolon und Mycophenolat Mofetil eingeleitet. 2022 erfolgte ein mechanischer Mitralklappenersatz. In der Folge kam es zu mehreren ischämischen Schlaganfällen trotz oraler Antikoagulation mit Phenprocoumon im Zielbereich. Zum Zeitpunkt der Vorstellung in domo zur Zweitmeinung bestand bereits seit 16 Jahren eine immunsuppressive Therapie mit Prednisolon und MMF.

Diagnostik:

Nach Sichtung der externen Befunde führten wir bei nicht sicher nachzuvollziehender Diagnose einer eGPA und initial bestehender milder Eosinophilie bei der ursprünglich aus Honduras stammenden Patientin eine Untersuchung auf Parasiten durch. Hierbei war *Strongyloides stercoralis* mittels Serologie, PCR aus dem Stuhl und auch mikroskopisch im Stuhl nachweisbar. Die weitere parasitologische Diagnostik inklusive Trypanosomen war negativ.

Therapie:

Wir führten eine orale Einmalgabe von Ivermectin (200 Mikrogramm/kg Körpergewicht) durch. In den darauffolgenden Stuhluntersuchungen waren keine Fadenwürmer mehr nachzuweisen.

Hintergrund:

Strongyloidiasis ist eine vor allem in den Tropen und Subtropen weitverbreitete, jedoch auch in Südeuropa endemische, chronische, parasitäre Erkrankung, welche durch eine Infektion mit dem Fadenwurm *Strongyloides stercoralis* ausgelöst wird. Weltweit sind ca. 370 Millionen Menschen betroffen [1]. Die Infektion erfolgt in der Regel durch die perkutane Penetration des Erregers in die Haut beim Barfußlaufen. Im Immunkompetenten kann sie asymptomatisch verlaufen oder mit unspezifischen gastrointestinalen bzw. pulmonalen Beschwerden und gelegentlich Urtikaria einhergehen. Laborchemisch ist häufig eine Eosinophilie wegweisend.

Unter Immunsuppression kann es jedoch zu einem Hyperinfektionsyndrom mit massiver Vermehrung der Larven, oft assoziiert mit gramnegativer Sepsis, Meningitis und hoher Mortalität kommen [2].

Fazit:

Bei Eosinophilie und unklarer Diagnose sollte auch in der Rheumatologie bei entsprechender Reiseanamnese oder Herkunft differentialdiagnostisch an infektiöse Ursachen gedacht werden, um schwere Nebenwirkungen wie z.B. ein Hyperinfektionsyndrom durch die Immunsuppression zu vermeiden.

Quellenangaben:

1 Eslahi AV, Badri M, Nahavandi KH, Houshmand E, Dalvand S, Riahi SM, Johkool MG, Asadi N, Hoseini Ahangari SA, Taghipour A, Zibaei M, Khademvatan S. Prevalence of strongyloidiasis in the general population of the world: a systematic review and meta-analysis. *Pathog Glob Health*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 7–20. PMID:33433291

2 Buonfrate D, Bradbury RS, Watts MR, Bisoffi Z. Human strongyloidiasis: complexities and pathways forward. *Clin Microbiol Rev*. American Society for Microbiology; 2023. PMID:37937980

FA.12

„It's not Lupus“

Gerrit Ahrenstorf¹, Thea Thiele¹, Luise Kuske¹, Stefanie Hirsch¹, Torsten Witte¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Hannover, Germany

Vorgeschichte:

Eine 38-jährige Patientin mit bekannter Multipler Sklerose wurde zur Abklärung eines systemischen Lupus erythematoses rheumatologisch vorgestellt. Die Diagnose der Multiplen Sklerose war 3 Jahre zuvor bei Schwindel und rechtsseitiger Hemiparese sowie entsprechender Läsionen im MRT anhand der McDonald-Kriterien gestellt worden. Die ersten 2,5 Jahre war eine Behandlung mit Dimethylfumarat erfolgt, vor 6 Monaten war die Therapie auf Ofatumumab umgestellt worden. Im Rahmen einer Voruntersuchung war ein erhöhter ANA von 1:160 und ein hoch positiver Cardiolipin-Antikörper festgestellt worden.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Es bestanden seit 4 Wochen Kopfschmerzen und Sehstörungen auf dem rechten Auge. Anamnestisch ließen sich keine klinischen Zeichen einer Kollagenose erfragen, insbesondere bestanden keine Arthritiden, Arthralgien, orale oder genitale Aphthen oder Ulcera. Eine Photosensitivität wird verneint, ebenso eine Sicca-Symptomatik und stattgehabte Thrombosen oder Aborte.

Die Patientin berichtet allerdings von einem 4 Monate zuvor stattgehabten nicht-juckenden, makulösen Hautausschlag mit Beginn am Stamm und Ausbreitung auf die Extremitäten. Dieser war als allergische Reaktion interpretiert worden und hatte sich nach 2 Wochen zurückgebildet. In der klinischen Untersuchung zeigte sich eine vor 4 Wochen erstmalig aufgetretene verhornende Hautläsion plantar am linken Fuß.

Diagnostik:

Der Treponema pallidum ELISA im Serum war mit >125 (Norm: <20) für IgG und 55,67 (Norm <20) für IgM deutlich positiv, der Titer der RPR (Cardiolipin)-Antikörper betrug 32 (Norm: <2), so dass bei entsprechender Klinik mit stattgehabter Hautmanifestation und bestehendem Plantarsyphilid die Diagnose einer Lues im Stadium 2 gestellt werden konnte. Im Liquor zeigte sich eine Erhöhung von Zellzahl und Protein. Eine Bestimmung der Lues-Serologie aus dem Liquor blieb bei der immunsupprimierten Patientin negativ.

Die Bestimmung von ENA-Screentest, Anti-dsDNA RIA, RF und ANCA's verblieben negativ, ebenso ein HIV-Test. Die Klassifikationskriterien für einen SLE oder andere Kollagenose wurden nicht erfüllt.

Therapie:

Bei der V.a. Meningitis war eine Therapie mit Ceftriaxon, Ampicillin und Aciclovir begonnen worden. Die Behandlung mit Ceftriaxon 2g 1-0-0 i.v. wurde über 14 Tage entsprechend der Behandlung einer Neurolyse fortgesetzt.

Weiterer Verlauf:

Unter der o.a. antiinfektiven Behandlung ist es zu einer Rückbildung der klinischen Symptomatik gekommen. Der Cardiolipin-AK hat sich normalisiert, der zuletzt bestimmte ANA betrug 1:80.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren haben keine Interessenkonflikte

FA.13

Ungewöhnliche Manifestation einer seltenen Erkrankung

Felix Müller¹, Andrea Maccagno², Matthias Wahle¹

¹Universitätsklinikum Augsburg, 3. Medizinische Klinik, Sektion Rheumatologie & klinische Immunologie, Augsburg, Germany

²Universitätsklinikum Augsburg, Institut für Pathologie und Molekulare Diagnostik, Augsburg, Germany

Vorgeschichte:

Eine 62-jährige Frau stellt sich Dezember 2020 chirurgisch vor, aufgrund einer Raumforderung der subkutanen Weichteile des linken dorsalen Oberarms. Die Läsion imponiert raumfordernd, nicht sicher benigne, so dass eine chirurgische Exzisionsbiopsie nach onkologischen Standards (R0) empfohlen wird.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Die hühnerrei große Raumforderung des dorsalen linken Oberarms wird als störend angegeben. Allgemeinsymptome wie eine B-Symptomatik, Müdigkeit oder Symptome anderweitiger Organpathologien bestehen nicht.

Diagnostik:

Es erfolgt eine weite Exzisionsbiopsie. Makroskopisch zeigt sich ein 30 g schwerer, 6 x 4 x 2,5 cm messender lipomatöser Tumor. Mikroskopisch wird dieser als sehr unscharf begrenzt, aus zahlreichen mehrkernigen Riesenzellen sowie dichten lymphoiden Infiltraten mit abgrenzbaren folliculären Strukturen bestehend, beschrieben. Immunhistochemisch lassen sich über 100 IgG4-positive Plasmazellen/HPF und ein Verhältnis IgG4+ zu IgG+ von über 40 % beschreiben. Aufgrund der besonderen Zusammensetzung erfolgt der Versand an eine Referenzpathologie. Durch diese wird ebenfalls eine ungewöhnliche subkutane pseudotumorartig konfluierende IgG4-reiche und ausgesprochen Riesenzell-reiche teils xanthogranulomatöse inflammatorische Läsion beschrieben. IgG4 im Serum ist im Normbereich, ebenso die Entzündungsparameter CRP und BSG.

Diagnose

Ungewöhnliche subkutane pseudotumorartig konfluierende IgG4-reiche und ausgesprochen Riesenzell-reiche teils xanthogranulomatöse inflammatorische Läsion, a.e. inflammatorischer Pseudotumor bei IgG4-assoziiierter Erkrankung

Therapie:

Nach Exzision des benignen Pseudotumors erfolgte die Anbindung an die Rheumatologie des Universitätsklinikum Augsburg. Eine medikamentöse Therapie wurde nicht begonnen.

Weiterer Verlauf:

Die 2020 empfohlene Umfelddiagnostik zur Tumorsuche inklusive PET/CT wurde bei vollkommener Beschwerdefreiheit von der Patientin nicht wahrgenommen. Einer strukturierten Verlaufsbeurteilung entzog sie sich über 3 Jahre.

Erst Anfang 2024 begab sich die Patientin nun doch in rheumatologische Betreuung. Weiterhin besteht subjektives Wohlbefinden, die IgG4-Subklasse und die Entzündungsparameter sind weiterhin normwertig, die aktuelle PET/CT bot keine Hinweise auf weitere entzündliche Organmanifestationen oder bösartige Tumorentitäten.

Es handelt sich um einen seltenen Fall einer xanthogranulomartigen morphologischen Variante einer IgG4-assoziierten Erkrankung. Bevorzugt treten diese seltenen xanthogranulomartigen Entzündungsreaktionen im Kopf-Hals-Bereich wie bspw. der Orbita oder der Speicheldrüsen auf. Weitere Lokalisationen sind Nierenloge oder Gallenblase. Die für xanthogranulomartige Entzündungsreaktionen ungewöhnliche Lokalisation im Fettgewebe des linken Oberarms macht diesen Fall besonders [1]. Unsicher bleibt, ob angesichts Riesenzell-reicher Histologie und lediglich hoher Anzahl IgG4+-Plasmazellinfiltrate/HPF und hohem Verhältnis aus IgG4+/IgG+ von >40% vom Vorliegen einer IgG4-assoziierten Erkrankung ausgegangen werden darf [2].

Quellenangaben:

1. Agaimy, A. and S. Ihrler, Xanthogranulomatöses Reaktionsmuster in Speicheldrüsen. *Der Pathologe*, 2014. **35**(2): p. 160-165.
2. Deshpande, V., et al., Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol*, 2012. **25**(9): p. 1181-92.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren haben keine Interessenskonflikte.



Bild 1: Makroskopisches Präparat des IgG4-assoziierten Pseudotumors.

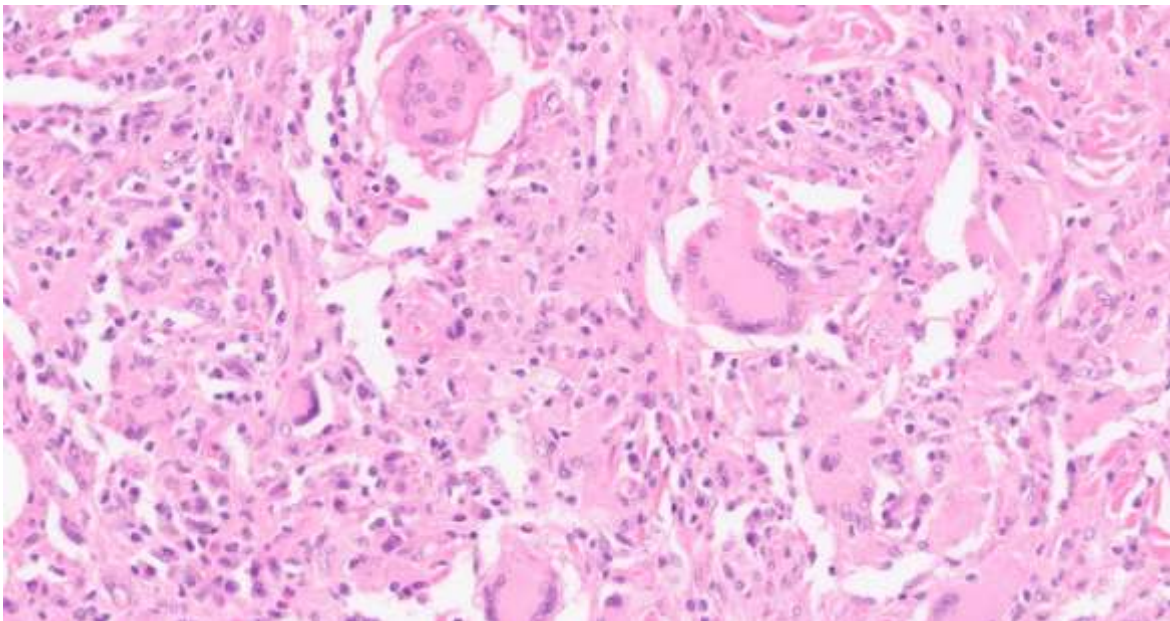


Bild 2: HE-Färbung

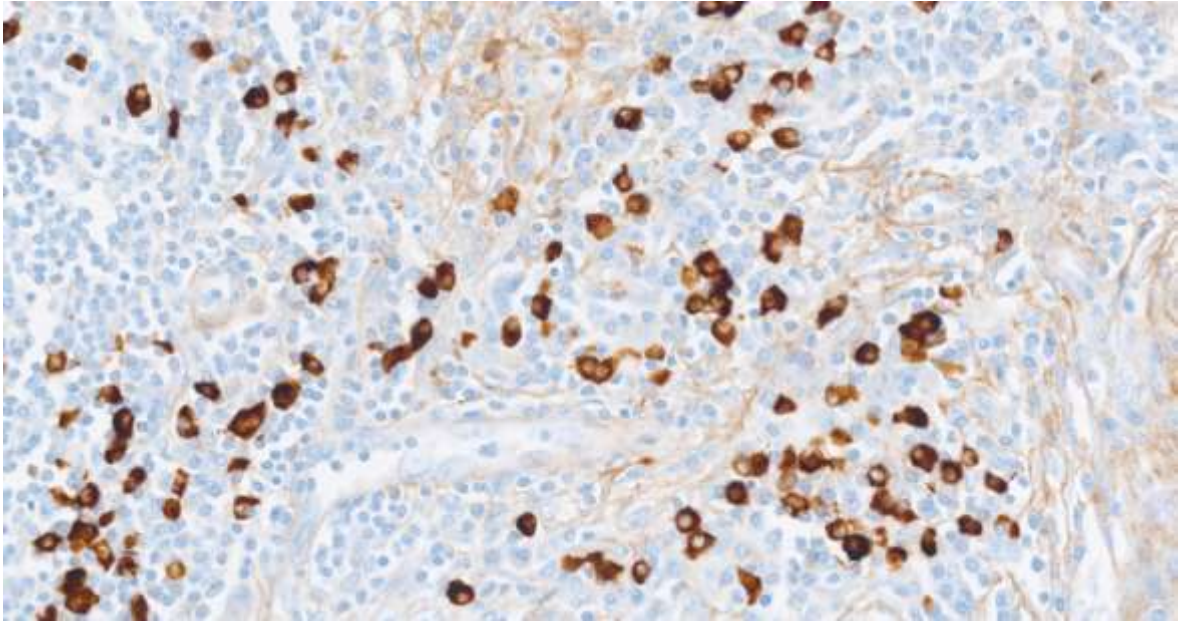


Bild 3: Immunhistochemische Färbung auf IgG4

FA.14

Ein langer Weg zur Diagnose – das STING-Syndrom

Nadine Al-Azem¹, Sebastian Feder¹, Gert Gabriels¹, Martin Kriegel¹, Rebecca Hasseli-Frabel¹

¹Universitätsklinik Münster, Rheumatologie, Münster, Germany

Vorgeschichte:

Ein 29-jähriger Patient mit einer unklaren Vaskulopathie (akrale Nekrosen der Hände und Füße), rezidivierender Dermatitis, Haarverlust und spastischer Diplegie wurde vorgestellt.

Im Alter von 2 Jahren erfolgte bei V.a. einen angeborenen Immundefekt eine allogenen Knochenmarktransplantation. Es folgten vergebliche Therapieversuche mit verschiedenen Immunmodulatoren wie Cyclosporin, Mycophenolat und Etanercept sowie mit Bosentan zur Behandlung der Vaskulopathie. Die chronischen vaskulären Schmerzen, insbesondere im Bereich der verminderten Durchblutung der Füße wurden, wenig erfolgreich, mit Opiaten behandelt. Erst deutlich später wurde die Diagnose eines STING (STimulator of INTERferon Genes)-Syndroms gestellt mit TMEM173-Genmutation. Hierbei handelt es sich um eine Interferonopathie mit Beginn in der Kindheit.

Leitsymptome bei Krankheitsmanifestation:

Die Hauptbeschwerden des Patienten waren chronische Schmerzen aufgrund der Vaskulopathie, rezidivierende Entzündungen und Nekrosen der Füße sowie eine Verschlechterung der neurologischen Symptome einschließlich spastischer Bewegungsstörung der Beine, Verlust der Gehfähigkeit und Gelenkkontrakturen.

Diagnostik:

Die Entzündungsparameter waren erhöht. Zudem präsentierte Anzeichen einer akuten Nierenschädigung. Bildgebende Untersuchungen ergaben eine emphysematöse Osteomyelitis in den Fußknochen sowie einen Enterothorax rechts mit Hernierung des Colon transversum und konsekutiver Kompressionsatelektase der rechten Lunge. In der Lungenfunktion ergab sich eine hochgradig eingeschränkte Diffusionskapazität bei normwertigen Ventilationsvolumen, welche a.e. im Rahmen des Enterothorax gewertet wurde.

Therapie:

Eine Therapie mit Ruxolitinib (Januskinase-Inhibitor) wurde bereits 2015 etabliert und hatte zunächst zu einer Stabilisierung geführt. Bedingt durch eine Depression hatte der Patient die Therapie

selbstständig beendet, was zu einem Progress der Nekrosen und Schmerzexazerbation führte. Erst einen Monat vor Vorstellung in unserer Sektion begann der Patient die Therapie wieder. Die Osteomyelitis wurde mit Tazobactam behandelt. Unter der Wiedereinleitung der Therapie mit Ruxolitinib stagnierte die Grunderkrankung, sodass die Therapie unverändert fortgeführt wurde. Zur Schmerzlinderung erfolgte nach schmerztherapeutischer Konsultation die Initiierung eines Schmerzkatheters. Ein Auslassversuch war aufgrund der ausgeprägten Symptomatik frustriert verlaufen.

Weiterer Verlauf:

Aufgrund der ausgeprägten Vaskulopathie wurde interdisziplinär und in Absprache mit dem Patienten die Entscheidung für eine Oberschenkelamputation beidseits gestellt. Aufgrund des Risikos eines Progresses der Nekrosen wurde Ruxolitinib prä- und post operativ fortgeführt.

FA.15

Von Kopfschmerzen, Polydipsie und HNO-Symptomen zur rheumatologischen Rare Disease

Pascale Kurt¹, Beatrice Mancon ^{*2}, Isabel Fernandes Arroiteia³, Alexandra Schifferli⁴, Yves Brand^{5,6}, Thomas Menter⁷, Michel Roethlisberger^{6,8}, Andreas Wörner¹, Marie-Anne Burckhardt ^{^2,16}, Tatjana Welzel ^{^19}

¹Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Universität Basel, Pädiatrische Rheumatologie, Basel, Schweiz

²Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Universität Basel, Pädiatrische Endokrinologie, Basel, Schweiz

³Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Universität Basel, Pädiatrische Neurochirurgie, Basel, Schweiz

⁴Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Universität Basel, Pädiatrische Hämato-Onkologie, Basel, Schweiz

⁵Kantonsspital Graubünden, HNO Klinik, Chur, Schweiz

⁶Universität Basel, Department Klinische Forschung, Basel, Schweiz

⁷Universitätsspital Basel, Universität Basel, Pathologie, Basel, Schweiz

⁸Universitätsspital Basel, Universität Basel, Neurochirurgie, Basel, Schweiz

⁹Universitäts-Kinderspital beider Basel (UKBB), Pädiatrisches Forschungszentrum, Basel, Schweiz

Vorgeschichte:

Erstvorstellung einer bis anhin gesunden, 16-jährigen Patientin mit gynäkologischer Betreuung seit neun Monaten bei bekannter Dysmenorrhoe DD Endometriose. Bis auf Migräne der Mutter unauffällige Familienanamnese. Keine Konsanguinität der Eltern.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Über 4-5 Wochen progrediente linksseitige, parietoccipitale Kopfschmerzen und Nausea, zunehmende nasale Kongestion und Fatigue sowie über 1-2 Wochen intermittierendes Fieber mit im Verlauf zusätzlich Polydipsie und Polyurie. In der klinischen Untersuchung mäßig reduzierter Allgemeinzustand, Otitis media links mit Mastoidklopfeschmerz und nasale Sprache bei ansonsten allgemeinpädiatrisch und neurologisch unauffälligem Status.

Diagnostik:

Aufgrund der prolongierten Kopfschmerzen Durchführung einer Schädel-Magnetresonanztomographie (MRT) mit Nachweis einer vergrößerten, Kontrastmittel anreichernden, inhomogenen Hypophyse (2.6 mL) und eines verdickten Hypophysenstiels sowie einer linksseitigen

Mastoiditis. Laborchemisch erhöhte Inflammationsparameter (max. CRP 91 mg/L, BSG 50 mm/h, Ferritin 140 µg/L, SAA 150 mg), milde Thrombozytose bei ansonsten unauffälligen Leber-, Nieren- und Urinwerten sowie nicht messbares Copeptin (stabiler Surrogatmarker von Arginin-Vasopressin). Durch pathologischen Durstversuch Bestätigung eines Diabetes insipidus centralis (CDI) bei Hypophysitis. Zur Ätiologie-Klärung der Hypophysitis erfolgte eine erweiterte Diagnostik mit Lumbalpunktion, Echokardiographie, Thorax-Computertomographie, spezifischen Tumormarkern und infektiologischen Untersuchungen, die sich allesamt unauffällig zeigten. Bei erhöhten ANA-Titer 1:320, c-ANCA 1:40 und Anti-PR3 (max. 43 U/mL) bestand der Verdacht auf eine Granulomatose mit Polyangiitis (GPA). Die Diagnosesicherung erfolgte mittels histopathologischen Nachweises von granulomatöser Entzündung, Vaskulitis und Gewebsnekrosen in der endoskopisch endonasal-transsphenoidal gewonnenen Gewebebiopsie der Sella turcica.

Therapie:

Bei febrilem Zustandsbild und reduziertem Allgemeinzustand sowie Otitis media und Mastoiditis initial antibiotische Therapie mit Co-Amoxicillin, dann Ceftriaxon. Desmopressin-Therapie zur Einstellung des CDI. Mit GPA-Diagnosesicherung intravenöse Steroidstoßtherapie 10 mg/kg für drei Tage und anschließendes Reduktionsschema sowie parallel Induktionstherapie mit vier Zyklen Rituximab 375 mg/KOF/Woche.

Weiterer Verlauf:

Unter kausaler Therapie zeigte sich eine rasche Besserung des Allgemeinzustands und ein schneller Rückgang der Kopfschmerzen. Nach dem vierten Rituximab-Zyklus Normalisierung der Entzündungsmarker, vollständige B-Zell-Depletion und 70%-Reduktion der Anti-PR3. Im Verlaufs-MRT neun Wochen nach Therapiestart Befundregredienz mit nur noch residuell verdicktem Hypophysenstiel (0.3 mL) und normaler Adenohypophyse mit nicht abgrenzbarem T1w-hyperintensem Signal der Neurohypophyse, passend zum fortbestehenden CDI.

*PK and *BM and ^MAB and ^TW contributed equally and should be considered as shared authors.

FA.16

Gradwanderung zwischen Thrombosen und Blutungsrisiko

Katja Schmitt-Bieda^{1,11}, Nils Anders¹, Nadine Piepke-Reissig¹, Wolfgang Eberl², Jan T. Kielstein³

¹Städtisches Klinikum Braunschweig gGmbH, Rheumatologie, Braunschweig, Germany

²Städtisches Klinikum Braunschweig gGmbH, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Braunschweig, Germany

³Städtisches Klinikum Braunschweig gGmbH, Nephrologie, Braunschweig, Germany

Vorgeschichte:

45jährige Patientin mit Hautveränderungen seit ca. 2008.

07/2013 Ross-Operation mit Autograftstabilisierung (Dacronprothese) und Aorta ascendens-Ersatz bei hochgradigem kombiniertem Aortenklappenvitium und Aorta ascendens-Aneurysma. Histologisch bakterielle Endokarditis, in der Hemoline-Kultur kein Wachstum nach 21 Tagen. Postoperativ einmalig generalisierter Krampfanfall. Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS 100.

10/2013 Fieber und erhöhte Entzündungsparameter ohne Infektfokus (TEE Ausschluß Endokarditis).

Wertung als nicht-infektiöse Reaktion auf die Dacron-Prothese. Leistungsminderung.

08/2016 Diagnose einer Mitralklappeninsuffizienz III° bei deutlicher Verdickung der A2/A3- und P2/P3-Segmente (fraglich nach Endokarditis).

06/2018 Thrombophilie-Diagnostik bei Hypermenorrhoe und Thrombozytopenie (seit der Operation) mit Diagnose eines tripple-positiven Antiphospholipidsyndroms, einer erworbenen APC-Resistenz und eines erworbenen von Willebrand-Syndroms Typ 2 (Verlust der Multimere) am ehesten durch pathologische Scherkräfte bei kardiovaskulärer Erkrankung.

07/2018 Diagnose eines Systemischen Lupus erythematodes und Therapiebeginn mit Hydroxychloroquin.

05/2020 Absetzen von Hydroxychloroquin bei Verwirrtheit.

06/2020 Hämatomneigung, Reduktion des ASS auf 50 mg täglich mit deutlicher klinischer Verbesserung, aber Anstieg der D-Dimere.

05/2023 tiefe Beinvenenthrombose Vena poplitea rechts, niedermolekulares Heparin in 2/3 der therapeutischen Dosierung, dann Antikoagulation mit Apixaban 2x2,5mg. Regelmäßige Kontrolle des Apixaban-Spiegels und der normalisierten D-Dimere.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

05/2023 erstmalig Dokumentation einer (Druck)Nekrose D5 linker Fuß. 06/2023 periphere Akrozyanose der Finger und Zehen, später kleine distale Nekrosen der Fingerspitzen paraungual mit Progredienz und Ausdehnung auf mehrere Fingerkuppen.

Diagnostik:

Labor: D-Dimere unauffällig, Apixanbanspiegel therapeutisch, Bizytopenie (mäßige Anämie und leichte Thrombozytopenie bei zusätzlichem Eisenmangel), Nierenfunktionseinschränkung mit Proteinurie (Albumin-Crea-Ratio 62 mg/g) ohne aktives Sediment (keine Nierenbiopsie aufgrund der Thrombophilie), ANA hoch positiv, AntidsDNA positiv, kein Komplementverbrauch.

Röntgen-/CT-Thorax und Sonographie: Pleuritis links,

Lungenfunktionsprüfung: restriktive Ventilationsstörung.

Farbdoppler obere Extremitäten: Ausschluß einer Makroangiopathie.

Kapillarmikroskopie: unspezifische Veränderungen, passend zu Kollagenose, kein Muster einer systemischen Sklerose.

cMRT mit multiplen punktförmigen Diffusionsrestriktionen supratentoriell rechtsbetont, am ehesten kardioembolischer Genese.

Therapie:

Nikotinkarenz, Iloprost-Infusionen (über 49 Tage), Reduktion des Betablockers (tachykarde Phasen), Re-Exposition Hydroxychloroquin.

07/2023 bei progredienten Finger- und Zehennekrosen und fehlender Möglichkeit einer adäquaten Antikoagulation bei trippel-positivem Antiphospholipid-Syndrom (aufgrund der erhöhten Blutungsneigung bei gleichzeitigem von Willebrand-Syndrom) insgesamt 7 Plasmapheresen (3 x gegen Humanalbumin mit Gesamt-Austauschvolumen von ca. 10,5 l, zwischenzeitlich 2 x gegen FFP mit Gesamt-Austauschvolumen von ca. 5 l) innerhalb von 5 Tagen dann erneut 2 x gegen Humanalbumin im Abstand von je 3 Tagen über Shaldonkatheter.

Weiterer Verlauf:

Durch die Plasmapherese, welche eigentlich zur Therapie des Antiphospholipid-Syndroms gedacht war, kam es zu einer Normalisierung der Ratio WF-Akt./WF-AG und der Multimer-Analyse. Dadurch konnte die Antikörper-vermittelte Genese des erworbenen von Willebrand-Syndroms nachgewiesen werden. Das von Willebrand-Syndrom wurde durch die Plasmapherese erfolgreich therapiert und ist seitdem nicht mehr nachweisbar.

Anschließend war eine leitliniengerechte Therapie des Antiphospholipid-Syndroms mit therapeutischer Antikoagulation und low dose Acetylsalicylsäure ohne deutlich erhöhtes Blutungsrisiko möglich.

08/2023 wurde die Antikoagulation mit Phenprocoumon unter Bridging mit einem Ziel-INR von 2-3 begonnen, außerdem eine Therapie mit low dose Prednisolon und Belimumab.

Es kam zu einer kontinuierlichen klinischen Besserung.

03/2024 war nur noch eine letzte sich demarkierende Nekrose am D4 der rechten Hand zu sehen.

Offenlegungserklärung:

Keine Interessenskonflikte bestehend.

FA.17

Die haarigen Nieren beenden den Tanz um die Knie

Olaf Nestler¹, Leonore Unger¹

¹Städtisches Klinikum Dresden, I. Medizinische Klinik, Dresden, Germany

Vorgeschichte:

Ein 60-jähriger Patient wurde bei uns im Jahr 2016 wegen rezidivierender Gonarthritiden einhergehend mit Fieber vorstellig. Seit 10 Jahren erfolgten verschiedene Behandlungen der Knie. Deren Notwendigkeit wurde ursächlich der Karriere als Marathonläufer zugeschrieben.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Führend waren die erhöhten Temperaturen bis 38,2°C und die Gonarthritiden. Es erfolgten Punktionen ohne Erregernachweis, bei deutlich erhöhten Entzündungszeichen Antibiosen ohne Effekt und schließlich höher dosierte Cortisongaben mit gutem Ansprechen. Immunologisch auffällig war lediglich ein ANA-Titer von 1:640 mit feingranulärer Kernfluoreszenz. In der Umfelddiagnostik zeigte sich in der MRT interenterisch ein Gewebeplus, histologisch befundet als chronisch granulierende Entzündung mit Plasmazellinfiltraten ohne Malignitätsnachweis. Therapeutisch blieb MTX und Azathioprin ohne Effekt.

Diagnostik:

Eine Vorstellung in der Charité führte zur Empfehlung von Cyclophosphamid unter dem Verdacht einer Kollagenose. Nach der 2. Gabe entwickelte der Patient einen Diabetes insipidus, welcher therapieassoziiert gedeutet wurde. Schließlich erfolgte die Einstellung auf Rituximab mit mäßigen Erfolgen. Anhaltend zeigten sich die Entzündungszeichen erhöht und die Gonarthritiden hochaktiv. In neuerlichen MRTs wurden atypische Osteomyelitiden vermutet und schließlich unter CRMO Verdacht Zoledronsäure therapeutisch ergänzt. Leidlich blieb die Situation stabil, jedoch kam es zu Hüftkopfnekrosen mit TEP-Ersatz und beidseitigen Knie-TEPs.

Symptomatisch auffällig wurde 2022 eine neue diastolische Kardiomyopathie. In der Diagnostik wurde eine koronare 2-Gefäßerkrankung bei dazu passender ausgeprägter Aortensklerose gesehen. Rasch progredient manifestierte sich ein kombiniertes OP-pflichtiges Aortenklappenvitium. Intraoperativ zeigte sich ein penetrierendes Aortenulcus der Aorta ascendens, so dass ergänzend in dieser OP eine Aortenprothese notwendig wurde.

Trotz aller Komplikationen erholte sich der Patient. Mehrere Monate später zeigten sich bei erneuten Bauchbeschwerden, Fieber und hohem CRP in der CT erstmalig „haarige“ Nieren. Zu diesem Zeitpunkt wurde auch die Aortensklerose als „coated aorta“ gedeutet. Somit konnten alle o.g.

Symptome schließlich als Morbus Erdheim Chester mit zerebraler Beteiligung zusammengefasst werden.

Therapie:

Es erfolgte die genetische Diagnostik, jedoch ohne Nachweis von Mutationen in BRAF- oder MAPK-Signalwegen. Nach einer Literaturrecherche erfolgte schließlich die Einstellung auf Tocilizumab.

Weiterer Verlauf:

Erstmalig konnten nach fast 20 Jahren erwartungsgemäß unter IL-6-Blockade keine elevierten Entzündungszeichen und Fieber festgestellt werden. Unabhängig davon bleibt der weitere Verlauf insbesondere bei dem ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofil abzuwarten ebenso wie die Hoffnung auf weitere therapeutische Optionen.

FA.18

Diffuse alveolar hemorrhage is life- threatening – it's rare, but be aware!

Friederike Blankenburg¹, Berna Ahmed², Anita Heinkele¹, Kristina Rücklova¹, Sarah Schnitte², Anton Hospach¹, Bernhard Hellmich³

¹Klinikum Stuttgart, Zentrum für pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Germany

²Klinikum Stuttgart, Allgemeine und spezifische Pädiatrie, Stuttgart, Germany

³Medius Klinik Kirchheim, Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie, Pneumologie, Nephrologie und Diabetologie, Kirchheim, Germany

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

We present a case of a previously healthy 17- year old male who presented with fever for 6 days, mild cough, arthritis (elbows, knees, ankle), hematuria, petechial hemorrhages in fingers and lower extremities.

Diagnostik und Therapie:

SARS-COV2 PCR was positive. High inflammatory parameters, pulmonary infiltrates on X-ray and clinical improvement to antibiotics suggested pneumonia. However, the patient developed hemoptysis and life- threatening diffuse alveolar hemorrhage (DAH), seen on bronchoscopy. PR3-ANCA were highly positive, eosinophils were max. $1,35 \cdot 10^9/l$. Diagnosis of SARS-COV2-triggered granulomatosis with polyangiitis (GPA) was made. Despite of intensive treatment with methylprednisolone pulses, cyclophosphamide, rituximab and avacopan the patient needed intensive care with mechanical ventilation and blood transfusions. Renal biopsy was conducted due to increasing creatinine and showed pauci-immune necrotizing glomerulonephritis. The patient slowly stabilized. He was dismissed with prednisolone, avacopan, angiotensin-II-receptor antagonist and thiazid diuretics.

Diskussion/Schlussfolgerung

GPA is an ANCA associated vasculitis with incident rates in children and adolescents from 0.4 to 6.4/1million inhabitants per year. Our patient does fulfill the EULAR/PRINTO/PRES classification criteria (1) for GPA, with (clinical) small vessel vasculitis, ANCA positivity, lung and kidney involvement. The high eosinophilic count is remarkable, but criteria are in favor of GPA, not of EGPA (no obstructive airway disease, no nasal polyps). Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is a possible complication of GPA. The typical trias of clinical symptoms are anemia, hemoptysis (60% of patients) and respiratory failure, on Xray diffuse pulmonary infiltrates can be seen (2). Bronchoscopy should be urgently performed to make the diagnosis, since DAH in GPA patients requires immediate

immunosuppressive treatment. Mortality rate of DAH is reported as high as 20 to 50% in adult GPA patients.

Additionally, our patient had an acute SARS COV2 infection, which has been reported as trigger for ANCA associated vasculitis before (3,4).

Conclusion: 1. SARS COV2 infection can be a trigger for granulomatosis with polyangiitis (GPA). 2. Chest Xray can't differentiate between infectious or hemorrhagic infiltrates. CT is helpful, but bronchoscopy is needed to make the diagnosis. 3. Diffuse alveolar hemorrhage (DAH) is a life-threatening complication of GPA. The typical clinical trias is anemia, hemoptysis and respiratory failure. It requires immediate immunosuppressive therapy.

Quellenangaben:

1 Ozen et al. Ann Rheum Dis 2010, 69:798–806

2 Da Silva et al. Cureus 2022, 14(10): e29909

3 Reiff et al. BMC Pediatrics 2021, 21:333

4 Fireizen et al. Pediatric Pulmonology 2021, 56:3422–3424.

Offenlegungserklärung:

keine Interessenkonflikte

FA.19

Eine seltene Manifestation einer seltenen Erkrankung

Melanie Hagen¹, Laura Bucci¹, Sebastian Boeltz¹, Jochen Wacker¹, Georg Schett¹, Bernhard Manger¹

¹Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Germany

Vorgeschichte:

Eine 28jährige Patientin stellte sich 6 Wochen nach einer Reise in die Dominikanische Republik mit Oberbauchschmerzen in der chirurgischen Notaufnahme vor. Bei massiv erhöhten Entzündungswerten und positivem Murphy-Sign wurde die Indikation zur notfallmäßigen Cholezystektomie gestellt. Nach primär komplikationsloser Intervention stellte sich die Patientin eine Woche nach Entlassung erneut in der chirurgischen Notaufnahme vor, diesmal mit rasch progredienter Verschlechterung des Allgemeinzustandes und Dyspnoe. Bei ausgeprägten bilateralen Pleuraergüssen und Aszites sowie erneut erhöhten Entzündungswerten (CRP 250g/l) mit positivem Procalcitonin (17ng/ml) und akutem Nierenversagen, erfolgte die Verlegung auf die internistische Intensivstation. Hier wurde eine Sepsis mit Mehrorganversagen nach Cholezystektomie gestellt. Die Erregerdiagnostik war unauffällig, CT-Thorax/Abdomen zeigte Aszites, das Aszitespunktat ergab keinen Hinweis auf ein Malignom. Durch breite kalkulierte antimikrobielle Therapie und Hochdosis-Furosemid-Therapie stabilisierte sich der Zustand der Patientin, sodass sie mit der Diagnose „Unklare Entzündungswerte“ auf die Normalstation übernommen wurde.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Anasarka, Dyspnoe, AZ-Reduktion, Abdominelle Schmerzen, Oligurie, intermittierend Raynaud einzelner Finger.

Diagnostik:

Laborchemisch fanden sich deutlich erhöhte CRP-Werte (240g/l) inklusive Procalcitonin (13ng/ml), erhöhtes Kreatinin, weiterhin erhöhte Transaminasen sowie Thrombopenie und eine normozytäre, normochrome Anämie im Blutbild. Immunserologisch imponierte ein erhöhter Interleukin2-Rezeptor, weitere Zytokine waren moderat erhöht, keine spezifischen Antikörper. Mikrobiologische Metgenomanalyse weiterhin unauffällig. Bei unklarem Krankheitsbild erfolgte ein Positronenemissions-Ct (PET), wo sich eine Lymphadenopathie axillär>cervical>intraabdominell, Knochenmarksaktivierung und Splenomegalie zeigten. Eine Feinnadelbiopsie eines axillären Lymphknotens zeigte unspezifische Entzündung. Knochenmarkpunktion unauffällig. Bei Progress der Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, frustranen Steroidapplikationen und inzwischen täglichen

Fieberschüben erfolgte ein Verlaufs-PET mit deutlicher Progredienz der Lymphadenopathie. In einer kompletten Lymphknotenexstirpation cervical ergab die Histopathologie einen Verdacht auf M. Castleman vom hyalinem-vaskulären Typ.

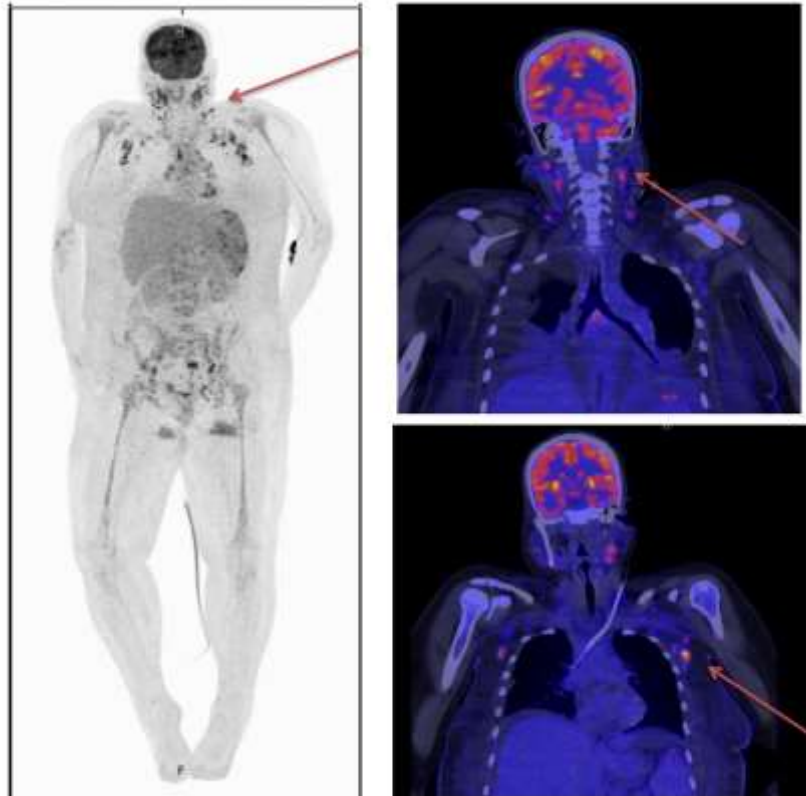


Abbildung 1: PET-CT vor Therapie mit Lymphadenopathie cervical, axillär und intraabdominell. Weiterhin zeigt sich eine FDG-aktive Splenomegalie.

Therapie:

Thrombozytopenie+Anasarka+Fieber+Retikuläre Fibrose+Organomegalie= TAFRO-Syndrom. Bei Diagnose eines TAFRO-Syndroms wurde eine Therapie mit Tocilizumab 8mg/kg KG i.v. und Hochdosis-Steroiden begonnen. Ergänzend erhielt die Patientin Sirolimus (Zielspiegel 5-10ng/ml). Entzündungswerte und Interleukin2-Rezeptor waren erstmals rückläufig, Thrombozyten normalisierten sich, die Fieberkurve veränderte sich. Nach erneuter Aszitesdrainage und intensiver medikamentöser Therapie normalisierte sich auch die Nierenfunktion.

Weiterer Verlauf:

In einem erneuten PET-Ct war unter der intensivierten immunmodulierenden Therapie keine Stoffwechselaktive Lymphadenopathie mehr zu sehen. Inzwischen erhält die Patientin nur noch Gewichtsadaptiert Tocilizumab i.v./ 4 Wochen und Sirolimus, Prednisolon konnte ausgeschlichen werden. Aszites bildete sich nicht mehr.

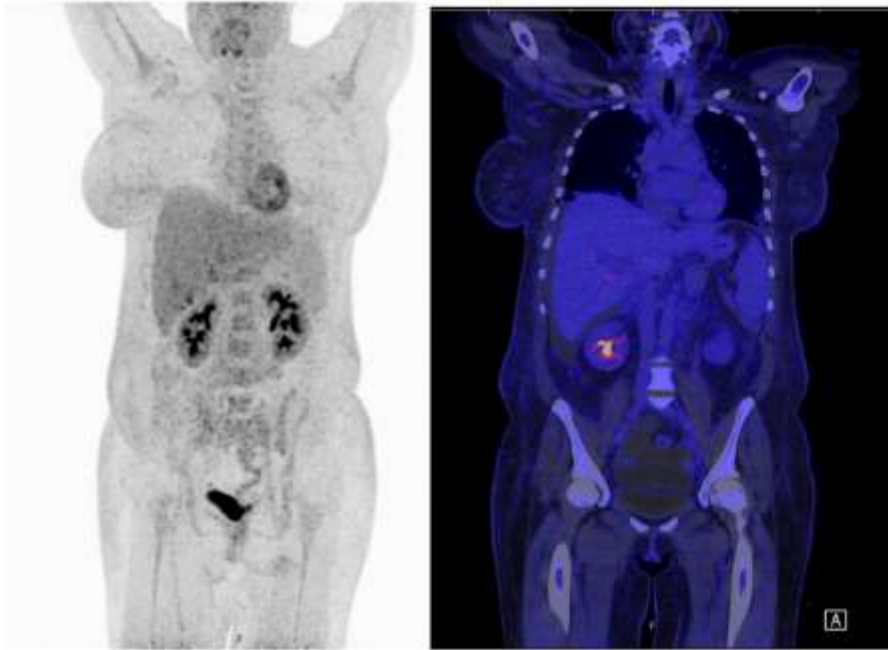


Abbildung 2: PET-CT nach Therapiebeginn mit Prednisolon, Tocilizumab und Sirolimus. Es ist keine Stoffwechselaktive Lymphadenopathie mehr nachweisbar.

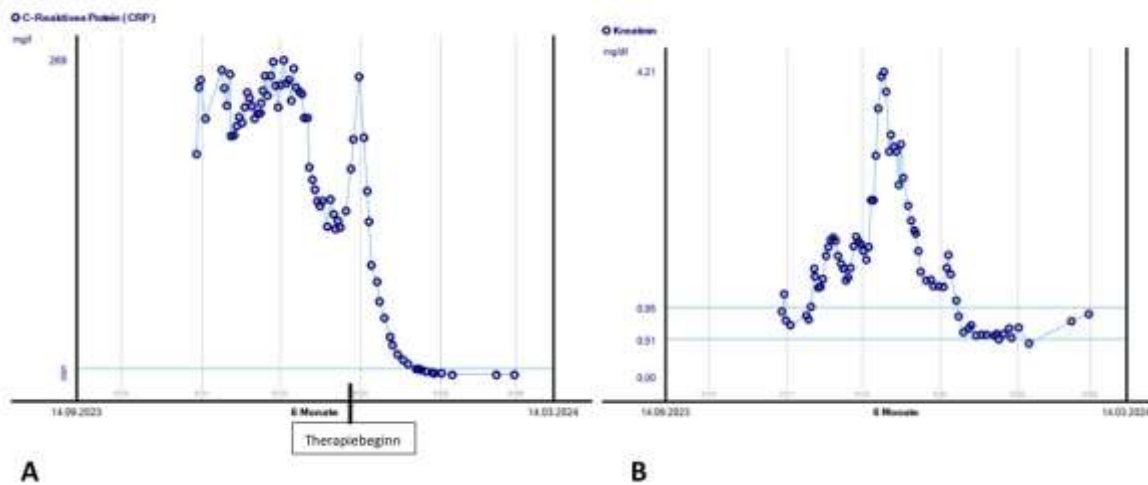


Abbildung 3 Verlauf von CRP (A) und Kreatinin (B). Nach Beginn der Kombinationstherapie normalisierten sich beide Parameter.

Quellenangaben:

1. van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castlemans disease. *Blood*. 2018;132(20):2115-2124. doi:10.1182/blood-2018-07-862334

Offenlegungserklärung:

Im Kontext dieser Fallbeschreibung bestehen keine Interessenkonflikte.

FA.20

eGPA/HES mit Myokarditis nach Dupilumab-Therapie: Paradoxer Zufall oder Kausalität? Drei Fälle aus der Ambulanz

Julia Lichtnekert^{1,2}, Alla Skapenko¹, Hendrik Schulze-Koops¹

¹LMU Klinikum München, Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, München, Germany

²LMU Klinikum München, Nephrologisches Zentrum, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, München, Germany

History:

Patient 1: Der 57-jährige Patient entwickelte eine Exazerbation eines bekannten Asthma bronchiale mit in der Bronchoskopie nachgewiesener Eosinophilie. Als weitere Vorerkrankungen gibt der Patient eine Polyposis nasi an. Zur Behandlung wurde eine anti-IL4-Therapie mit Dupilumab eingeleitet. Im Verlauf von 2 Wochen entwickelte der Patient starke linksthorakale Schmerzen. Bei unauffälliger HKU wurde der Verdacht auf eine Myokarditis gestellt und der Patient wurde an das LMU-Klinikum überwiesen.

Patientin 2: Die 45-jährige Patientin entwickelte eine Woche nach Einleitung einer Dupilumab-Therapie bei exazerbierter Neurodermitis starke linksthorakale Schmerzen. Zudem leidet die Patientin seit Kindheit an Asthma bronchiale und an Polyposis nasi. Die HKU war unauffällig und es wurde der Verdacht auf eine Myokarditis gestellt. Nach Entlassung bekam die Patientin eine Influenza-A-Infektion und ein Rezidiv der Myokarditis. Bei drittem Rezidiv innerhalb von vier Monaten stellte sich die Patientin schließlich im Klinikum der LMU vor.

Patient 3: Der 46-jährige Patient entwickelte drei Wochen nach Einleitung einer Asthma-Therapie mit Dupilumab eine ausgeprägte Fatigue und AP-Beschwerden. Bei erhöhtem Troponin erfolgte eine HKU, welche unauffällig war. Bei V.a. auf Myokarditis und bei pulmonaler (Asthma bronchiale), HNO-(rez. Sinusitiden und Polyposis nasi) und Hautbeteiligung einer eGPA wurde der Patient stationär aufgenommen.

Cardinal symptom by manifestation of disease:

Linksthorakale Schmerzen

Diagnostics:

Patient 1: In der Labordiagnostik zeigten sich eine ausgeprägte Troponinämie und deutlich erhöhte Entzündungszeichen. Die Eosinophilie betrug maximal 4,5 G/l. Die ANCA-Immunserologie war negativ. Es ergab sich kein Anhalt für eine eosinophile Leukämie. In der Kardio-MRT fanden sich Zeichen einer Peri- und Myokarditis mit einem Perikarderguss von 1,3 cm und diastolischen Dyskinesien im Bereich

des Septums bei erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion. Es wurde die Diagnose einer eosinophilen Myokarditis im Rahmen eines HES gestellt.

Patientin 2: In der Labordiagnostik deutlich erhöhtes Troponin und ausgeprägte Eosinophilie (max. 3 G/l). Die ANCA-Immunserologie war negativ. In der Myokardbiopsie 4 Monate nach Erstmanifestation waren bereits chronische Zeichen einer Myokarditis feststellbar. Die LV-EF zeigte sich erhalten. Es ergab sich kein Anhalt für eine eosinophile Leukämie. Als Diagnose wurde ein HES mit eosinophiler Myokarditis gestellt.

Patient 3: In der Labordiagnostik fand sich eine Troponinämie und eine ausgeprägte Eosinophilie (max. 6,5 G/l). In der Immunserologie waren MPO-ANCA positiv. In der transthorakalen Echokardiographie zeigte sich eine erhaltene linksventrikuläre Pumpfunktion. Im HR-CT Thorax waren Milchglastrübungen auffallend. Bei erythematösen Hautpapeln erfolgte eine Hautbiopsie, welche eine eosinophile Dermatitis zeigte. Bei dem Patienten wurde abschließend die Diagnose einer eGPA mit kardialer, pulmonaler, HNO- und Hautbeteiligung gestellt.

Therapy:

Patient 1 und Patientin 2: Einleitung einer GC-Stoß-Therapie mit anschließendem Reduktionsschema. Einleitung einer GC-sparenden Therapie mit Mepolizumab.

Patient 3: Einleitung einer GC-Stoß-Therapie mit anschließendem Reduktionsschema. Zudem Rituximab 4 x 375mg/m² KOF, im Anschluss Tacrolimus und Mepolizumab.

Further course:

Patient 1-3: Unter den genannten Therapien keine Rezidive einer Myokarditis, keine nennenswerten Komplikationen. Mepolizumab scheint eine gute Therapieoption für eine GC-sparende Erhaltungstherapie zu sein.

Fazit: Der zeitliche Zusammenhang der Dupilumab-Therapie und dem Auftreten einer eosinophilen Myokarditis im Rahmen eines HES oder einer eGPA scheint offensichtlich und wurde bereits in Case Reports [1,2] berichtet. Vor Einsatz von Dupilumab bei Neurodermitis und Asthma bronchiale sollte eine bereits bestehende Eosinophilie ausgeschlossen werden, da dies unter Umständen ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HES oder einer eGPA mit Organbeteiligung darstellt.

References:

- 1 Milne ME et al. The Role of T Helper Type 2 (Th2) Cytokines in the Pathogenesis of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (eGPA): an Illustrative Case and Discussion. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022 Nov;22(11):141-150.
- 2 Kai M et al. Eosinophilic granulomatosis polyangiitis (EGPA) complicated with periaortitis, precipitating role of dupilumab? A case report a review of the literature. *RMD Open.* 2023 Sep;9(3):e003300.

Disclosure Statement:

none

Der besondere Fall

FA.21

Bakterielle oder nichtbakterielle Osteomyelitis, CRMO oder doch eine Juvenile idiopathische Arthritis

Anita Heinkele¹, Friederike Blankenburg¹, Kristina Rücklova¹, Anton Hospach¹, Peter Müller-Abt¹

¹Stuttgart, Stuttgart, Germany

Vorgeschichte:

Seit ca. 6 Wochen wechselnde Schmerzen in Knie-, Hüft- und Kiefergelenken. Gewichtsverlust von 1kg.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation: Vorstellung mit einer schmerzhaften Schwellung des linken Sprunggelenkes in der Notaufnahme. Des Weiteren eingeschränkte Kieferöffnung mit 2cm. Körpertemperatur etwas erhöht (38,1°C).

Diagnostik:

Labor: CRP 6,4mg/dl. BSG 35mm/h. Leukozyten 10,8 Tsd/ μ mit 73,8% Neutrophilen. ANA 1:80. RF, CCP-AK negativ.

Röntgen: Randsklerosierte Osteolyse in der distalen Tibiametaphyse sowie angrenzend auch an der Epiphyse.

MRT: Wachstumsfugenüberschreitende Osteomyelitis epimetaphysär in der distalen Tibia anteromedial, Erguss im OSG und USG, keine nachweisbare synoviale Kontrastmittelanreicherung. Ausgeprägte Tendovaginitis plantar dorsal.

Blutkultur: Nach 5-tägiger Bebrütung kein Wachstum von Bakterien und Pilzen.

Punktat OSG links: Kein Bakteriennachweis, Nachweis von 9166 Zellen/dl

Probe Entnahme: Histologischer Befund: chronisch protrahierter Osteomyelitis.

MRT Kiefer: floride Kiefergelenksarthritis bds. (mit Destruktionen), mit Umgebungsreaktion und knöcherner Beteiligung

Therapie:

Beginn einer Antibiotikatherapie mit Cefazolin bei V.a. bakterielle Osteomyelitis. Rötung und Schwellung darunter rückläufig. Schmerzfrei nach ca. 7 Tagen. Allerdings Nachweis einer Polyarthritits mit ausgeprägter Kiefergelenksbeteiligung und V.a. CNO. Beginn mit MTX und Adalimumab.

Weiterer Verlauf:

Unter Therapie gutes Ansprechen.

Ungewöhnlich Konstellation mit akuter Symptomatik einer chronischen Polyarthrit und einer nichtbakteriellen Osteomyelitis. Diese Krankheitsbilder können sich wie hier zu sehen symptomatologisch überlappen.

Konklusion:

Bislang nicht beschrieben ist die Kombination CNO mit einer Temporomandibulararthrit. Auffallend in diesem Fall war die ausgeprägte floride Kiefergelenksarthrit mit ossäre Mitbeteiligung der Kieferknochen.

Quellenangaben:

1 J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2019 Apr; 45(2): 68–75, Chronic non-bacterial osteomyelitis in the jaw, Soung Min Kim and Suk Keun Lee

FA.22

Steroidrefraktäre Polymyalgia Rheumatica mit exorbitant hohem Procalcitonin. Alles Sepsis oder was?

Marcus Stockbauer¹, Wolfgang Hartung¹, Martin Fleck¹, Boris Ehrenstein¹

¹Asklepios Klinik, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Abbach, Germany

Vorgeschichte:

Die bislang gesunde 79-jährige Patientin stellte sich Anfang November 2023 mit Schultergürtel-Myalgien, systemischer Inflammation (CRP 70 mg/l, Norm < 5 mg/l) und Gewichtsverlust von 4 kg erstmals bei ihrem Hausarzt vor. Unter der naheliegenden Verdachtsdiagnose einer Polymyalgia Rheumatica (PMR) wurde eine Prednisolontherapie mit 30 mg/die und initial bereits eine Basistherapie mit Methotrexat (MTX) 15 mg 1x/Wo. s.c. eingeleitet. Aufgrund persistierend erhöhter systemischer Inflammation (CRP 30 mg/l) wird die Patientin dann Anfang März 2024 zur weiteren Abklärung in unsere Fachklinik überwiesen.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Zum Vorstellungszeitpunkt bei uns präsentiert sich die Patientin in mäßig reduziertem AZ, PMR-Symptomatik oder Hinweise für eine craniale Großgefäßvaskulitis ließen sich nicht erfragen.

Diagnostik:

Wegen der unklaren Inflammation erfolgte bereits bei Aufnahme die Abnahme von 2 Blutkulturen und die Bestimmung des Procalcitonin (PCT). Sonographisch bestanden keine Hinweise für eine Großgefäßvaskulitis oder eine PMR. Die Laboranalytik bestätigte die Inflammation (CRP 33 mg/l). Am Nachmittag der Aufnahme wurde vom Labor der PCT-Wert von 97,5 ng/ml (Norm < 0,5 ng/ml) übermittelt. Da eine schwere bakterielle Infektion oder Sepsis bei nur mäßig reduziertem AZ der Patientin unplausibel erschien, erfolgte eine weitere Umfeld-Diagnostik. Eine Sonographie der Schilddrüse (SD) zeigte einen nach der TIRADS-Klassifikation [1] suspekten Knoten im rechten SD-Lappen (s.Abb.1). Zudem fand sich ein massiv erhöhtes Calcitonin (10.406 pg/ml, Norm <4,8 pg/ml) und carcinoembryonales Antigen (CEA) (215 ng/ml, Norm < 4,6 ng/ml). Die unter dem V.a. ein medulläres Schilddrüsenkarzinom (MTC) und zum Ausschluss anderer DD durchgeführte PET-CT Untersuchung zeigten einen inomogenen nuklidspeichernden SD-Knoten rechts. mit fokaler Akzentuierung paratracheal, sowie flau FDG-positive mediastinale Lymphknoten.

Diagnose:

Hochgradiger V.a. medulläres Schilddrüsenkarzinom.

Therapie:

Die MTX-Therapie wurde abgesetzt und die Glukokortikoidtherapie zunächst auf 2,5 mg/die reduziert. Der Patientin wurde eine zeitnahe Vorstellung in einem Zentrum für endokrinologische Chirurgie empfohlen.

Diskussion:

Eine Bestimmung des Procalcitonin wird regelhaft zur Differenzierung von viralen und bakteriellen Infektionen und zur Verlaufsbeurteilung bei Sepsis durchgeführt. Procalcitonin ist ein Polypeptid aus 116 Aminosäuren, das physiologisch als Vorläufer des Calcitonins in den C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird. Calcitonin gilt, neben dem CEA, als sensitiver Tumormarker für das MTC und wird auch als Verlaufsparemeter eingesetzt [2]. Aktuelle Publikationen zeigen, dass sich auch die Bestimmung des Procalcitonin als Verlaufsparemeter für das MTC eignet. Unsere Fallpräsentation veranschaulicht, dass Laborergebnisse nur im Kontext mit der Klinik interpretiert werden sollten und bei fehlender Plausibilität weitere, auch seltene Differentialdiagnosen erwogen werden müssen [3].

Quellenangaben:

1. Bojunga, J., Ultrasound of Thyroid Nodules. *Ultraschall Med*, 2018. **39**(5): p. 488-511.
2. Censi, S., et al., The role of procalcitonin in the follow-up of medullary thyroid cancer. *Eur Thyroid J*, 2023. **12**(1).
3. Sira, L., et al., Case Report: Medullary Thyroid Cancer Workup Initiated by Unexpectedly High Procalcitonin Level-Endocrine Training Saves Life in the COVID-19 Unit. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021. **12**: p. 727320.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.



Abb. 1: Großer echoinhomogener SD- Knoten im rechten SD-Lappen mit zystischen Arealen und Darstellung der Perfusion im hochsensitiven Doppler.

FA.23

Anti-MPO-Antikörper = Vaskulitis?

Carolin Hentze¹, Nils Venhoff¹

¹Universitätsklinik Freiburg, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Freiburg im Breisgau, Germany

Vorgeschichte:

Der Nachweis von Anti-MPO-Antikörpern steht im engen Zusammenhang mit einer ANCA-assoziierten Vaskulitis (AAV), kann jedoch auch unspezifisch und im Rahmen anderweitiger Krankheitsgeschehen vorliegen. In diesem Fallbeispiel einer 63-jährigen Patientin bestand ein erhöhter Anti-MPO-Titer sowie eine passende Symptomatik mit Dyspnoe, Chorioiriditis und progredienter Nierenfunktionseinschränkung. Dennoch konnte die Nierenpathologie histologisch einer gänzlich anderen Krankheitsentität zugeordnet werden.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Die Patientin wurde zunächst in der Nephrologie bei relevantem progredienten Serumkreatininanstieg über mehrere Monate und unproviziertem Gewichtsverlust von 30kg behandelt. Bei geringer Proteinurie und Hämaturie erfolgte eine erweiterte Diagnostik, in der die Anti-MPO-Antikörper-Serumpositivität erhoben wurde. Binnen des Jahres wurde die Patientin dialysepflichtig und entwickelte eine respiratorische Insuffizienz, sodass ein pulmorenales Syndrom vermutet wurde. Zusätzlich wurde eine beidseitige Chorioiriditis festgestellt.

Diagnostik:

In der Serumimmunologie zeigte sich initial ein Nachweis von cANCA, in der Differenzierung jedoch kein Anti-PR3- sondern ein Anti-MPO-Antikörpertiter. Das Serumkreatinin stieg sukzessiv auf zuletzt 5,4mg/dl an; parallel bestand eine persistierende und progrediente Proteinurie. Einmalig bestand zudem der Nachweis einer Hämaturie mit dysmorphen Erythrozyten. Es erfolgte die Nierenbiopsie, die Elektronenmikroskopie ergab eine hochgradige interstitielle Fibrose mit Nachweis IgG4-positiver Plasmazellen. Es wurde nun ein erhöhtes Serum-IgG4 festgestellt. Eine möglicherweise zusätzlich vorbestandene Nephritis im Rahmen einer Vaskulitis ist histologisch nicht klar differenzierbar oder auszuschliessen. Weitere Manifestationen einer IgG4-assoziierten Krankheit wurden nicht gesichert, hierzu möglicherweise passend zeigte sich eine strukturell auffällige Milzsonographie, jedoch keine Lymphadenopathie in Sonographie oder CT-Bildgebung. Das Thorax-CT zeigte keine zu einer Manifestation einer Vaskulitis passende Lungenpathologie, die Dyspnoe war damit am ehesten Folge der räumlichen Restriktion bei Pleuraergüssen und Zwerchfellhochstand. Die Chorioiriditis konnte

makroskopisch nicht klar zugeordnet werden und wäre sowohl im Rahmen einer Vaskulitis als auch einer IgG4-assoziierten Erkrankung denkbar.

Therapie:

Bei bereits hochgradiger Nierenfunktionseinschränkung aber akuter okulärer Symptomatik wurde eine systemische Steroidtherapie begonnen, langfristig ist eine Therapie mit Rituximab geplant.

Weiterer Verlauf:

Das Therapieansprechen kann zum Zeitpunkt der Einreichung noch nicht beurteilt werden. Das Fallbeispiel verdeutlicht, dass bei reduzierter Spezifität der Anti-MPO-Antikörper der Nachweis dieser nicht diagnoseweisend ist. Im Zweifelsfall ist die Zuordnung mittels Histopathologie zur Diagnosefindung ausschlaggebend.

Quellenangaben:

Die verwendeten Daten wurden rein aus klinischen Unterlagen und dem Krankenhausdokumentationssystem entnommen.

Offenlegungserklärung:

Es besteht kein Interessenskonflikt oder Affiliation.

Inflammatorischer Tumor als Differentialdiagnose zum Fiebersyndrom

Timmy Strauß¹, Normi Brück¹, Judith Lohse², Catharina Schütz¹

¹Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus Dresden, TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Fachbereich pädiatrische Rheumatologie und Immunologie, Dresden, Germany

²Universitätsklinikum und Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus Dresden, TU Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Fachbereich Hämatookologie, Dresden, Germany

Vorgeschichte:

Autoinflammatorische Erkrankungen gehen typischerweise mit rezidivierenden Fieberschüben und systemischer Inflammation einher. Eine differentialdiagnostische Abklärung zum Ausschluss anderer Systemerkrankungen und insbesondere einer malignen Erkrankung ist empfohlen.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Wir präsentieren den Fall eines 9-jährigen Patienten mit seit 2 Monaten bestehenden rezidivierenden Fieberepisoden bis 40°C, einhergehend mit Fatigue und Nachtschweiß. Klinisch imponierte eine ausgeprägte Blässe der Haut und Schleimhaut sowie eine Hepatosplenomegalie.

Diagnostik:

Laborchemisch zeigten sich eine Anämie (Hämoglobin 4,8 mmol/l; RB>6,9 mmol/l) mit Thrombozytose (798 GPT/l; RB <400 GPT/l) sowie deutlich erhöhte Entzündungsparameter (C-reaktives Protein 75,7 mg/l (RB<5,0 mg/l), Ferritin 505,8 µg/l (RB<200 µg/l), Blutsenkungsgeschwindigkeit > 110mm/h (RB<15mm/h), Serum-Amyloid A 1430mg/l (RB<6,4mg/l)). Sonographisch wurde neben der Hepatosplenomegalie eine echoarme, inhomogene Raumforderungen im rechten Unterbauch ohne weiteren Organbezug nachgewiesen. Zur weiteren Abklärung erfolgte eine MRT-Untersuchung des Abdomens (siehe Abbildung 1).

Therapie:

Nach anschließender R0-Resektion zeigte sich das histologische Bild eines **inflammatorisch-myofibroblastischen Tumors** mit ALK-Translokation.

Weiterer Verlauf:

Nach R0 Resektion traten keine erneuten Fieberepisoden auf. In der regelmäßigen onkologisch-immunologischen Nachsorge zeigen sich die Entzündungsparameter seither regredient; der Patient imponiert vollständig beschwerdefrei.

Beim inflammatorisch-myofibroblastischen Tumor handelt es sich um eine seltene onkologische Erkrankung mit mittlerem Erkrankungsalter im Schulalter und Hauptmanifestation abdominell oder thorakal¹. Die Erkrankung imponiert mit unspezifischen Allgemeinsymptomen wie Fieber, Fatigue, Gewichtsverlust, Anämie, Thrombozytose sowie organspezifischer Symptome (Bauchschmerzen, Luftnot etc.). Pathogenetisch wird eine inflammatorische Infiltration von Plasmazellen, Lymphozyten sowie eosinophilen Granulozyten in das Tumorgewebe mit konsekutiver Interleukin-1-Sekretion und nachfolgend autoinflammatorischem Phänotyp diskutiert². Bei vollständiger Resektion ergibt sich eine 3-Jahres-Überlebensrate von 96,8%. Weitere Therapieoptionen stellen neoadjuvante/adjuvante Zytostatika nach Protokoll für Weichteiltumore dar¹.

Dieser Fall zeigt, dass bei autoinflammatorisch imponierendem Erkrankungsbild und B-Symptomatik eine Tumorerkrankung sicher ausgeschlossen werden muss.

Quellenangaben:

1 Pire, Aurore, et al. "Clinical, pathologic, and molecular features of inflammatory myofibroblastic tumors in children and adolescents." *Pediatric blood & cancer* 69.5 (2022).

2 Saab, S. T., Hornick, J. L., Fletcher, C. D., Olson, S. J., & Coffin, C. M. (2011). IgG4 plasma cells in inflammatory myofibroblastic tumor: inflammatory marker or pathogenic link?. *Modern Pathology*, 24(4), 606-612.

Abbildungen

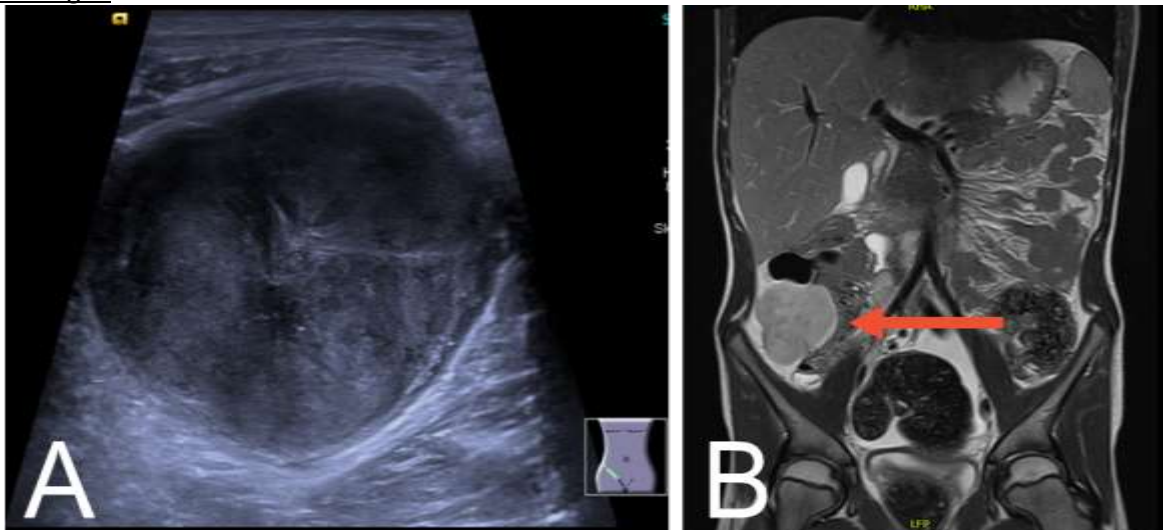


Abbildung 1 – Sonographische (A) und MR-tomographische (B) Darstellung des inflammatorisch-myofibroblastischen Tumors im rechten Unterbauch.

Offenlegungserklärung:

Dieser Fall wurde zuvor noch nicht in einem anderen Format berichtet. Die Eltern und der Patient erklären sich mit der Veröffentlichung und Vorstellung im Rahmen des Kongresses einverstanden.

FA.25

Manchmal ist es nicht das Herz

Melanie Huber¹, Ingo H. Tarner¹, Ulf Müller-Ladner¹

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

Vorgeschichte:

Bei einer 69-jährigen Patientin mit arterieller Hypertonie wird acht Monate vor Erstvorstellung eine Lungenfibrose (a.e. UIP-Muster) mit Belastungsdyspnoe ohne Sauerstoffpflichtigkeit diagnostiziert. Es besteht eine berufliche Exposition gegenüber chemischen Reinigungsmitteln. Bei V.a. NSTEMI bei diffusen ziehenden Schmerzen im gesamten Thorax mit erhöhten CK- und Troponin-T-Werten ergibt sich koronarangiographisch kein pathologischer Befund. Ein Kardio-MRT weist keine Zeichen einer peri- oder myokardialen Inflammation nach.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Bei ausgeprägten degenerativen BWS-/LWS-Veränderungen beschreibt die Patientin progressive Myalgien der proximalen Extremitätenmuskulatur (Oberschenkel > Oberarme) mit rasch zunehmender, bilateraler Muskelschwäche ohne sensibles Defizit. Dysphagie oder neue Atemstörungen bestehen nicht, jedoch symmetrische Arthralgien mit intermittierender Gelenkschwellung, eine neu aufgetretene Akrozyanose der linken Hand ohne digitale Ulzerationen und Fatigue.

Diagnostik:

Laborchemisch sind BKS (CRP normwertig), CK (bis 12.000 U/l, mit CK-MB-Anteil), weiterhin Troponin-T (440 pg/ml, NT-pro-BNP normwertig) und Transaminasen erhöht. Eine renale Beteiligung ist ausgeschlossen. Während sich nativradiologisch und gelenksonographisch kein pathologischer Befund zeigt, bestätigt sich MR-tomographisch eine Verfettung des M. semimembranosus bds. mit noch aktiver Kontrastmittel (KM)-Anreicherung, jedoch ohne Zeichen einer Faszitis oder eines Muskelödems in einer anderen Muskelgruppe. Das Ausmaß der KM-Anreicherung korreliert nicht mit dem klinischen Muskeldefizit und der CK-Erhöhung. Die thorakalen Myalgien haben kein Korrelat im EKG.

Es finden sich ANA (1:1280) mit Spezifität gegen SRP (signal recognition particle), einem Myositis-spezifischen Antikörper, typisch für immunvermittelte nekrotisierende Myopathien. Die weitere Immunserologie, C3-/C4-Complement und Antiphospholipid-Antikörper sind negativ. Eine Muskelbiopsie bestätigt den Befund.

Therapie:

Es wird daher eine Therapie mit Prednisolon (1 mg/kg KG) und Methotrexat s.c. eingeleitet, unter der sich innerhalb weniger Tage ein klinisches und laborchemisches Ansprechen der ausgeprägten Kraftminderung mit Besserung der thorakalen Schmerzen erzielen läßt (CK 245 U/l).

Weiterer Verlauf:

Die seltene SRP-assoziierte immunvermittelte nekrotisierende Myopathie, zu der auch die HMG-CoA-Reduktase (HMGCR)-assoziierte Myositis gehört, ist meist durch eine ausgeprägte Muskelschwäche der proximalen und axialen Muskulatur bei deutlicher CK-Erhöhung und durch eine auffällig frühzeitige Muskelverfettung charakterisiert. Eine Beteiligung der Schlund- bzw. der kardialen Muskulatur ist möglich. Eine interstitielle Lungenerkrankung liegt in bis zu 30% der Fälle vor. Eine Tumor- oder Statin-Assoziation besteht im Gegensatz zu der HMGCR-assoziierten Myopathie nicht. Aufgrund des teils zögerlichen Ansprechens ist eine intensive immunmodulierende Therapie notwendig.

FA.26

Gefährliche Körperverletzung. Die Rheuma-Polizei bittet um Ihre Mithilfe! Gesucht wird eine mutmaßlich autoinflammatorische Diagnose, die sich wiederholten Fahndungsversuchen entzogen hat.

Anna-Maria Kanne¹

¹Uniklinik Freiburg, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Freiburg im Breisgau, Germany

Vorgeschichte:

Seit den ersten Lebensmonaten leidet der Patient an einer atopischen Dermatitis. Außer rezidivierender Tonsillitiden in der Adoleszenz bestand keine Infektneigung. Im Alter von 21 Jahren kam es nach einem febrilen Infekt mit Diarrhoen während eines Australienaufenthalts zu einer beidseitigen Achillessehnen-Tendinitis, schubweise auftretendem Nachtschweiß sowie Kopf- und Gliederschmerzen. In der Diagnostik wurde zu diesem Zeitpunkt lediglich eine beidseitige Sakroiliitis objektiviert. Im Alter von 25 Jahren entwickelte der Patient eine Fokal-segmentale Glomerulosklerose mit ausgeprägter Proteinurie, die kurzfristig mit hochdosierten Steroiden behandelt wurde. Im Alter von 30 Jahren kam es nach einer Wanderung zu einem Krankheitsschub mit Myarthralgien, Übelkeit, Nachtschweiß, Schüttelfrost ohne Fieber und einem Gewichtsverlust von 15 kg in 4 Wochen. Zu dieser Zeit zeigte sich laborchemisch erstmals eine deutliche Entzündungsreaktion (CRP > 100mg/l). In den Folgejahren manifestierte sich darüber hinaus ein Diabetes mellitus Typ-1A, eine akute Pankreatitis und wiederholte Herpes-Zoster-Reaktivierungen.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Im Frühjahr 2023 entwickelte der Patient nach einer SARS-CoV-2-Infektion mit protrahiertem Verlauf eine Hörminderung, Sehstörungen und Kribbelparästhesien der rechten Körperhälfte. Neurologisch erfolgte die Erstdiagnose einer zervikalen Myelitis, einer Vitritis und einer Papillitis.

Diagnostik:

Laborchemisch zeigte sich während des langjährigen Verlaufs ein CRP-Schwankungsbereich von 20-100mg/l bei stets normwertigen Parametern von Ferritin, sIL2-Rezeptor und Serum-Amyloid. Das immunologische Labor mit ANA- und ANCA-Diagnostik, Immunfixation und den Rheumafaktoren verblieb wiederholt unauffällig. In der Lymphozytendifferenzierung imponierte eine Verminderung transitionaler und naiver B-Zellen bei zeitgleicher Expansion von CD21^{low}-Zellen. Die infektiologische Diagnostik verblieb unauffällig. In wiederholten Ganzkörper-MRT- und PET-CT-Untersuchungen

konnten entzündliche Lungenrundherde und multifokale, teils osteolytisch, teils osteoplastische Knochenläsionen wechselnder Lokalisationen nachgewiesen werden.

In der histologischen Aufarbeitung der pulmonalen und ossären Läsionen zeigten sich entzündliche Veränderungen ohne Hinweis auf Malignität, eine systemische Histiozytose bzw. eine Erdheim-Chester-Erkrankung.

Der Patient ist HLA-B27 positiv. In einer Whole-Exome-Sequenzierung wurde eine COL4A3-Gen-Variante unklarer Signifikanz (Assoziation mit dem Alport-Syndrom) und eine benigne Variante im TNFRSF1A-Gen nachgewiesen.

Therapie:

In der langjährigen Patientengeschichte erfolgten Therapieversuche mit Prednisolon, Leflunomid, Cyclophosphamid, verschiedenen TNF-Inhibitoren, Anakinra, Canakinumab, Tocilizumab, und Baricitinib.

Weiterer Verlauf:

Aktuell besteht eine Behandlung mit Bisphosphonaten, niedrigdosiertem Prednisolon und Etoricoxib, worunter sich ein klinisch stabiler, laborchemisch jedoch persistierend entzündlicher Verlauf zeigt. Eine Zuordnung dieses unklaren Inflammationssyndroms ist weiterhin nicht gelungen.

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

FA.27

Staphylococcus lugdunensis als Ursache einer destruierend verlaufenden septischen Arthritis bei zwei Patientinnen mit rheumatoider Arthritis

Oliver Wiemann¹, Abeer Al-Athwari¹, Stella Brinker¹, Anna Vilcane¹, Ansgar Platte², Ludwig Bause², Peter Korsten¹

¹St. Josef-Stift Sendenhorst, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Sendenhorst

²St. Josef-Stift Sendenhorst, Klinik für Rheumaorthopädie, Sendenhorst

Vorgeschichte:

Die beiden Patientinnen litten an einer rheumatoiden Arthritis (RA). Die erste Patientin ist 76 Jahre alt, die Erkrankung besteht seit 13 Jahren. Die derzeitige Immunsuppression besteht aus Methotrexat in Kombination mit Rituximab. Die zweite Patientin litt ebenfalls seit 11 Jahren an einer RA, die Therapie besteht aus Prednisolon, Lodotra, Hydroxychloroquin und Etanercept. Wir beschreiben hier zwei Fälle einer septischen Arthritis mit Nachweis von Staph. lugdunensis, einem in der Rheumatologie bis dato wenig bekannten Erreger.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Die stationäre Aufnahme erfolgte jeweils auf Grund einer Zunahme von Gelenkschmerzen, bei Patientin 1 am rechten OSG, bei Patientin zwei am linken Kniegelenk.

Diagnostik:

Bei beiden Patientinnen lag eine klinisch tastbare Schwellung mit Überwärmung vor, vom klinischen Befund vereinbar mit einer Aktivität der Grunderkrankung. Die Laborparameter ergaben jeweils eine moderate Erhöhung von CRP und BSG bei nur sehr geringgradig erhöhtem Procalcitonin (max. jeweils 0,07 ng/mL bei Normwert bis 0,05 ng/mL). Die Ultraschalldiagnostik ergab synovitische Befunde. Die diagnostische Punktion bei Patientin 1 zeigte ein purulentes Sekret, Patientin 2 hatte visuell unauffällige Befunde. In der durchgeführten MR-Diagnostik zeigte Patientin 1 eine ausgeprägte synoviale Hyperintensität, konventionell radiologisch hatte Patientin 2 keine wegweisenden Befunde. Mikrobiologisch gelang in beiden Fällen der Nachweis von Staphylococcus lugdunensis aus dem Gelenkpunktat.

Therapie:

Beide Patientinnen erhielten eine antibiotische Therapie mit Flucloxacillin, was in beiden Fällen nicht zu einer Ausheilung führte.

Weiterer Verlauf:

Patientin 1 wurde auf Grund eines nach zwei Monaten rasch destruierenden Prozesses einer operativen Versorgung zugeführt, auch Patientin 2 musste mittels Kniegelenk-Arthroskopie und Spülung operativ versorgt werden. *Staphylococcus lugdunensis* gehört zu den Koagulase-negativen Staphylokokken, mit einem ähnlichen infektiösen Potenzial wie *Staph. aureus*. In beiden Fällen lag eine langjährige RA und relevante Immunsuppression vor. In beiden Fällen war das Procalcitonin nur marginal erhöht, der Verlauf aggressiv und die Therapie nur operativ-chirurgisch möglich.

Quellenangaben:

1. Cronin KM et al. Clinical and microbiological characteristics of *Staphylococcus lugdunensis*. *Curr Opin Infect Dis.* 2022 Dec 1;35(6):524-529.
2. Heilbronner S, et al. *Staphylococcus lugdunensis*: a Skin Commensal with Invasive Pathogenic Potential. *Clin Microbiol Rev.* 2020 Dec 23;34(2):e00205-20.

Eva Rosswog¹, Silvia Horneff², Friederike Röwekamp¹, Kirsten Mönkemöller¹

¹Amsterdamer Straße, Köln, Germany

²UKB Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany

Vorgeschichte:

Die Vorstellung der zweieinhalbjährigen Patientin erfolgte mit humpelndem Gangbild und geschwellenem Kniegelenken seit 3 Tagen. Eine Morgensteifigkeit wurde mit 30min angegeben. Die Familienanamnese war negativ für rheumatische Erkrankungen, Psoriasis und Blutungsneigungen.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Die Patientin zeigte eine Gangverweigerung, beide Knie zeigten sich überwärmt und geschwollen und bewegungseingeschränkt im Sinne einer aktiven Arthritis, alle anderen Gelenke zeigte keine aktive Arthritis, keine Enthesitis, keine axialen Symptome.

Diagnostik:

Im Ultraschall zeigte sich ein septierter Gelenkerguss mit Synovialschwellung beidseits. Laborchemisch zeigten sich eine Anämie mit einem Hb von 10,1mg/dl, eine Thrombozytose als auch eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit von 45mm in der 1. Stunde. ANAs waren mit einem Titer von 1:100 grenzwertig erhöht, Rheumafaktoren und HLA B27 waren negativ. Nach Ausschluss anderer Genesen stellen wir die Diagnose einer ANA positiven juvenilen Oligoarthritis.

Therapie:

Es erfolgte eine orale antiphlogistische Therapie mit Naproxen bis zur Kniegelenkpunktion. Unter Punktion erfolgte eine Aspiration von blutig-zähem Erguss in beiden Knien.

Weiterer Verlauf:

Bei beidseitigem Hämarthros erfolgte die erweiterte Diagnostik bezüglich einer Gerinnungsstörung. Hier konnte kein Hinweis für eine Hämophilie gestellt werden, allerdings zeigte sich die

Thrombozytenaggregation nach Born vermindert nach Stimulation mit Arachidonsäure.
Unter der Annahme, dass die Einnahme von Naproxen in Kombination mit der Thrombozytenaggregationsstörung die Blutung bedingt, wurde die Therapie mit Naproxen beendet. In der Kontrolle der Thrombozytenaggregation nach Absetzen von Naproxen zeigten sich Normwerte nach Stimulation mit Arachidonsäure.
Bei erneuter Punktion beider Kniegelenke und im Verlauf weiter aktiven Arthritis im oberen Sprunggelenk konnte dann klare Gelenkflüssigkeit aspiriert werden und Triamcinolonacetonid instilliert werden. Es zeigte sich ein gutes Therapieansprechen und die Remission wurde innerhalb von 6 Wochen erreicht.

FA.29

Arthralgien bei Psoriasis vulgaris – manchmal lohnt ein zweiter Blick

Philipp Schulte-Terhusen¹, Xenofon Baraliakos¹

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

Vorgeschichte:

Die 71-jährige Patientin stellte sich in unserem Zentrum erstmalig mit langjährig bestehenden entzündlichen Arthralgien bei bekannter Psoriasis vulgaris vor. Auswärtig war die Befundkonstellation als Psoriasisarthritis gewertet worden, eine Therapie mit Methotrexat war aufgrund steigender Leberwerte beendet worden, eine Therapieumstellung auf Adalimumab hatte keinen ausreichenden Effekt gezeigt.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Entzündliche, vorwiegend symmetrische Arthralgien der Handgelenke, MCP-Gelenke und PIP-Gelenke. Psoriasis vulgaris. Chronische, mäßige Transaminasämie, unter MTX-Therapie verschlechtert.

Diagnostik:

MRT-morphologisch zeigte sich im Bereich der rechten Hand ein vorwiegend periartikuläres Inflammationsmuster im Bereich des distalen Radioulnargelenkes, der MCP-Gelenke und PIP-Gelenke D2-D5, arthrosonografisch konnte kontralateral ein ähnliches Inflammationsmuster erhoben werden. Laborchemisch sahen wir bei normwertigem CRP und normwertiger BSG eine mäßige Elevation der Transaminasen und γ GT (AST: 128 IU/l (Referenzbereich: 10-35 IU/l), ALT: 108 IU/l (Referenzbereich: 10-35 IU/l), γ GT: 204 IU/l (Referenzbereich: 8-36 IU/l)). In der weiterführenden Autoimmundiagnostik fanden sich folgende nennenswerte Auffälligkeiten: Rheumafaktor: 270 IU/ml (Referenzbereich: < 14 IU/ml), ANA-Titer: 1:1280, AC1-Muster.

Wir entschieden uns zu einer erweiterten infektiologischen Diagnostik in Anbetracht der bislang unklaren Hepatopathie. Hier fanden wir neben einer vorbekannten Anti-Hbc-Positivität auch eine anti-HCV-Positivität mit einer hohen Hepatitis C Viruslast (HCV RNS quantitativ: **321291 IU/ml**).

Therapie:

Wir setzten die immunmodulatorische Therapie mit Adalimumab ab und überwiesen in eine hepatologische Schwerpunktpraxis, wo eine antivirale Behandlung mit Glecaprevir / Pibrentasvir durchgeführt wurde. Die vorwiegend periartikulär manifestierte Inflammation im Bereich der Hände

und die immunologischen Laborphänomene werteten wir als extrahepatische Manifestationen einer langjährig unerkannten Hepatitis C.

Weiterer Verlauf:

Nach Abschluss der antiviralen Therapie sistierten die entzündlichen Gelenkbeschwerden vollständig und traten im mehr als 12-monatigen Verlauf bislang nicht erneut auf. Eine immunmodulatorische Therapie war bislang nicht erneut indiziert.

Quellenangaben:

1. Mekenyan L, Karalilova R, Todorov P, Tepeliev N, Batalov A. Imaging methods in polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Rheumatol Int.* 2023 May;43(5):825-840. doi: 10.1007/s00296-023-05284-8. Epub 2023 Feb 28. PMID: 36853338.
2. Cacoub P, Renou C, Rosenthal E, et al. Extrahepatic manifestations associated with hepatitis C virus infection. A prospective multicenter study of 321 patients. The GERMIVIC. Groupe d'Etude et de Recherche en Medecine Interne et Maladies Infectieuses sur le Virus de l'Hepatitis C. *Medicine (Baltimore)* 2000;**79**:47-56.
3. Cacoub P, Comarmond C, Domont F, Savey L, Desbois AC, Saadoun D. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Ther Adv Infect Dis* 2016;**3**:3-14.
4. Bruno Fernandes*, Emanuel Dias*, Miguel Mascarenhas-Saraivab, Miguel Bernardesa, Lúcia Costaa, Hélder Cardosob, Guilherme Macedob, Rheumatologic manifestations of hepatic diseases, *Annals of Gastroenterology* (2019) 32, 352-360
5. [Rivera J, García-Monforte A, Pineda A, Millán Núñez-Cortés J. Arthritis in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* 1999; 26:420.](#)
6. Cacoub P, Gagnani L, Comarmond C, Zignego AL. Extrahepatic manifestations of chronic hepatitis C virus infection. *Dig Liver Dis Rheumatologic manifestations of hepatic diseases* **359** 2014;**46**(Suppl 5):S165-S173.
7. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: a comprehensive literature review. *World J Gastroenterol.* 2013 Nov 28;19(44):7867-73. doi: 10.3748/wjg.v19.i44.7867. PMID: 24307780; PMCID: PMC3848134.

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

FA.30

Ungewöhnliche renale Manifestation einer Systemerkrankung

Melanie Huber¹, Ingo H. Tarner¹, Ulf Müller-Ladner¹

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

Vorgeschichte:

Eine 59-jährige Patientin mit langjähriger dissoziativer Störung und Immunthrombozytopenie (ED 2004, chronische Prednisolon-Monotherapie bis 15 mg/d) beklagt diffuses Unwohlsein, Magen-Darmbeschwerden und schäumenden Urin. Neben einem Ulkus ventriculi fällt ein akutes Nierenversagen mit rasch eintretender Dialysepflichtigkeit und hypertensiver Entgleisung auf. Differenzialdiagnostisch werden eine renale Beteiligung bei Nachweis pathologischer Leichtketten bzw. eine thrombotisch-thrombozytopenische Purpura bei normwertiger ADAMTS-13-Aktivität diskutiert.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Unter Hämodialyse tritt keine Besserung der Nierenfunktion ein (Kreatinin 6,0 - 12,0 mg/dl). Außer neu aufgetretenen Beinödemen, Gewichtszunahme und chronischem Husten (bei Raucheranamnese) bestehen keine typischen Manifestationen einer Kollagenose.

Diagnostik:

In der Organdiagnostik finden sich ein geringer Perikard- und einseitiger Pleuraerguss sowie ein Fundus hypertonicus II und ausgeprägte LV-Hypertrophie als Zeichen eines langjährigen Hypertonus. Laborchemisch zeigen sich eine Anämie (6,1 g/dl ohne Hämolysezeichen) und Thrombopenie (50/nl), eine CRP-Erhöhung (1,9 mg/dl), deutlich erhöhte Leberwerte (Cholestase führend) und eine Proteinurie (880 mg/g Kreatinin).

Aufgrund zunehmender Thrombopenie (minimal 7/nl ohne Blutungszeichen) erfolgen eine hochdosierte Steroidtherapie und bei ausbleibendem Ansprechen eine Immunglobulingabe als Rescue-Therapie. Bei Nachweis von Anti-dsDNA-Antikörpern (ohne Complementverbrauch) zeigt sich zudem eine Triple-Positivität der Anti-Phospholipid-Antikörper, retrospektiv bereits in 2004 niedrigtitrig nachweisbar. Thrombotische oder embolische Manifestationen waren bis dato nicht aufgetreten.

Kernspintomographisch wird zudem der V.a. eine myokardiale Inflammation bei Myokarditis bei persistierend stark erhöhten Serumspiegeln für NT-pro-BNP (max. 37.000, min. 29.000 pg/ml) und Troponin-T (unter Prednisolonstoß) geäußert. Bei bekannter psychiatrischer Erkrankung und

multiplen kleinen hemisphärischen Diffusionsstörungen wird eine cerebrale Manifestation eines Lupus erythematoses, DD eines Anti-Phospholipid-Antikörper-Syndroms (APS) oder einer Kardioembolie (bei unauffälligen Herzklappen) diskutiert.

Die Diagnosekriterien eines SLE sind erfüllt, ohne histologisch-gesicherte SLE-typische Immunkomplex-/Complement-vermittelte Glomerulonephritis. Vielmehr weist die Nierenbiopsie eine thrombotische Mikroangiopathie nach mit frischen Mikrothromben, intralobulären Erythrozytenzylindern, einem schweren akuten Tubulusschaden und einer interstitiellen Fibrose (20%), vereinbar mit einer APS-Nephropathie. Ob die Thrombopenie durch immunvermittelte Zytolyse bei SLE oder einen thrombotischen Verbrauch bei APS bedingt ist, bleibt unklar.

Therapie:

Durch kombinierte Therapie mit Hydroxychloroquin, einmalig Rituximab (zur Reduktion der Antikörper-Last), dann nachfolgend Belimumab und oraler Antikoagulation wird im Verlauf eine deutliche klinische und laborchemische Besserung erreicht, jedoch bei fortbestehender Dialysepflichtigkeit.

Weiterer Verlauf:

Renale Manifestationen eines APS können vielfältig sein, sind jedoch in ihrem Ausmaß eher unterschätzt und müssen als DD bei renaler Manifestation im Rahmen eines SLE berücksichtigt werden.

FA.31

Oligoarthritis der großen Gelenke: Manifestation einer rheumatoiden Arthritis?

Lisa Seibold¹, Boris Ehrenstein¹, Martin Fleck¹

¹Asklepiosklinikum Bad Abbach, Bad Abbach

Vorgeschichte:

Ein 30-jähriger IT-Spezialist wurde mit einer seit einem Jahr bestehenden Oligoarthritis in unser Klinikum eingewiesen. Zuvor hatte der Patient in der rheumatologischen ambulanten Behandlung ein Ansprechen auf Prednisolon, jedoch nicht auf eine Therapie mit Methotrexat gezeigt.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Oligoarthritis der großen Gelenke.

Diagnostik:

In der körperlichen Untersuchung bestand eine hochfluoride Oligoarthritis des linken Ellbogen- und rechten Kniegelenks, geringer auch im linken Sprunggelenk, ansonsten konnten internistisch / rheumatologisch keine weiteren pathologischen Befunde erhoben werden. Laborchemisch zeigte sich eine Erhöhung des CRP (102 mg/l) und der BSG (40 mm/h). Die Bestimmung von RF, anti-CCP-AK, ANA und des HLA-B27 waren unauffällig. Im Röntgen-Thorax (2 Ebenen) und der Sonographie des Abdomens zeigten sich Normalbefunde, die Gelenksonografie zeigte in den 3 klinisch betroffenen Gelenken eine hochfluoride Arthritis.

Die Gelenkpunktion des rechten Kniegelenks erbrachte einen entzündlichen Erguss mit 4.800 Leukozyten/μl ohne Hinweise auf eine Kristallarthropathie. Die mikrobiologische Diagnostik (Färbung und Kultur auf konventionelle bakterielle Erreger, Färbung auf säurefeste Stäbchen, PCR auf *B. burgdorferi* und *T. whipplei*) blieb bis zur Entlassung negativ.

Die HBV und HCV Serologien waren unauffällig, der Tbc-Elispot zeigte ein grenzwertiges, der hierauf durchgeführte Tbc-Quantiferon Test ein negatives Ergebnis. Der in Indien aufgewachsene Patient gab an, dass ihm in seinem persönlichen Umfeld keine Tbc-Exposition bekannt sei.

Diagnose: Oligoarthritis, nach Ausschlussdiagnostik für infektiöse und andere Differentialdiagnosen am ehesten im Sinne einer rheumatoiden Arthritis.

Therapieempfehlung:

Ergänzung der bisher nicht ausreichend wirksamen Basistherapie mit Methotrexat um Etanercept.

Weiterer Verlauf:

Vier Wochen nach Beginn der zusätzlichen Therapie mit Etanercept wurden wir über den kulturellen Nachweis von *Mykobacterium tuberculosis* aus dem Kniegelenkspunktat informiert. Zu diesem Zeitpunkt berichtete der Patient telefonisch über eine persistierende Oligoarthritis und einen seit 10 Tagen neu eingesetzten unproduktiven Husten. Eine umgehende Einweisung in eine Lungenfachklinik erbrachte CT-grafisch eine Bronchiolitis und bilaterale Lymphadenopathie. Nach einer diagnostischen Bronchoskopie wurde eine Standard 4-fach Therapie der Tuberkulose (INH|RPM|PZA|EMB) eingeleitet, die Basistherapie mit ETN und MTX beendet.

Trotz der tuberkulostatischen Therapie unter fortgeführter Prednisolontherapie mit 10 mg/die exazerbierten die Gelenkbeschwerden. Röntgenologisch zeigte sich nun eine erosive Destruktion des linken Olecranon, arthroskopisch eine hochgradige Cubitalarthritis. Unter dem V.a. Immunrekstitutionssyndrom (IRIS) nach dem Beenden der Etanercept-Therapie, wurde die Prednisolondosis vorübergehend auf 40 mg/die erhöht und die 4-fach tuberkulostatische Therapie fortgeführt, worunter sich die Oligoarthritis im Verlauf besserte.

Diskussion:

Durch die veranlasste mykobakterielle Kultur der Synovialflüssigkeit konnte trotz negativem Ergebnis in der Mikroskopie, wenn auch erst zeitlich verzögert, die korrekte Diagnose einer tuberkulösen Arthritis gestellt werden. Die Präsentation des Patienten mit einer Oligoarthritis ist hier jedoch ungewöhnlich, da die meisten Patienten mit einer tuberkulösen Arthritis eine Monarthritis aufweisen. Die beobachtete klinische Verschlechterung der Cubitalarthritis nach Absetzen des TNF-Inhibitors Etanercept ist in unserer Einschätzung am ehesten auf ein Immunrekstitutionssyndrom (IRIS) zurückzuführen. Dieses wird häufig bei HIV-Patienten nach Verbesserung der Immunitätslage unter eingeleiteter antiretroviraler Therapie bei opportunistischen Infektionen beobachtet, wurde aber auch in Einzelfällen nach einer Beendigung von Infliximab bei Patienten mit einer Tuberkulose bereits beschrieben.

Quellenangaben:

1. Kienzl-Palma, D., Prosch, H. Extrathorakale Manifestationen der Tuberkulose. *Radiologe* 56, 885–889 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00117-016-0167-x>
2. Garcia Vidal et. al.: Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2005 Mar 1;40(5):756-9. doi: 10.1086/427941. Epub 2005 Feb 4.
3. Melboucy-Belkhir et. al.: Prolonged paradoxical response to anti-tuberculous treatment after infliximab. *Int J Infect Dis*. 2010 Sep;14 Suppl 3:e333-4. doi: 10.1016/j.ijid.2010.03.002. Epub 2010 Jun 25.
4. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in adults and adolescents with HIV: Recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National

Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/Adult_OI.pdf

Offenlegungserklärung:

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen

FA.32

Ein ungewöhnlicher Fall einer intramuskulären Vaskulitis

Philipp Schulte-Terhusen¹, Xenofon Baraliakos¹

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

Vorgeschichte:

Eine 20-jährige Patientin stellte sich in unserer Klinik aufgrund seit ca. 8 Monaten intermittierend bestehenden Myalgien der Ober- und Unterschenkel beidseits vor. Begleitend bestanden intermittierende Arthralgien der Kniegelenke und oberen Sprunggelenke, anamnestisch teilweise mit Schwellung der oberen Sprunggelenke einhergehend. Eine auswärtige Labordiagnostik hatte wiederholte, mäßige CRP-Elevationen bis 3,0 mg/dl gezeigt, die Creatinkinase war stets normwertig.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Intermittierende Myalgien und Arthralgien der unteren Extremitäten.

Diagnostik:

Laborchemisch sahen wir bei stationärer Aufnahme eine geringe CRP-Elevation auf 1,0 mg / dl, eine mäßig beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit auf 42 mm/h sowie eine normwertige Creatinkinase und Laktatdehydrogenase. Interleukin 6 im Serum war ebenfalls normwertig.

In der weiterführenden Autoimmundiagnostik dokumentierten wir eine unspezifische Elevation des ANA-Titers auf 1:320, AC4-Muster bei negativem ENA-Screening, negativem Myositis-Profil und negativen Doppelstrang-DNS-Antikörpern. Auch ANCA, MPO und PR 3 waren negativ.

Mittels MRT der Oberschenkel objektivierten wir multiple kurzstreckige proximodistal ausgerichtete Muskelödeme mit zentralem linearem Kontrastmittel-Enhancement, passend zu einer intramuskulären Vaskulitis.

In der internistischen Umfelddiagnostik fiel echokardiografisch eine linksatriale echoreiche Raumforderung mit einer Größe von ca. 2,5 cm x 3,0 cm auf, suspekt auf ein linksatriales Myxom oder einen intrakavitären Thrombus.

Bereits im Aufnahmegespräch hatten wir bei auffälliger Sexualanamnese (ungeschützter Geschlechtsverkehr mit teilweise wechselnden Partnern) eine serologische Diagnostik auf sexuell übertragbare Erkrankungen veranlasst. Bei positivem TPHA-Suchtest sprachen die weiterführenden Bestätigungstests für eine floride Syphilis (RPR (Rapid-Plasma-Reagin-Test, Modifikation des VDRL-Testes): **reaktiv**, RPR (Rapid-Plasma-Reagin-Test) Titer: **1:32 (Cut off: <1:2)**, Treponema pallidum IgG (EIA): **>125 U/ml (Positiv: > 24 U/ml)**, Treponema pallidum IgM (EIA): **35 U/ml (Positiv: > 24 U/ml)**).

Therapie:

Aufgrund der zunächst ätiologisch unklaren linksatrialen Raumforderung erfolgte eine notfallmäßige thoraxchirurgische Verlegung der Patientin. Die laborchemischen Befunde hinsichtlich der Syphilis trafen erst nach Verlegung bei uns ein. Eine mikrochirurgische Resektion der linksatrialen Raumforderung gelang komplikationslos, histologisch konnte ein klassisches Vorhofmyxom bestätigt werden. Im Rahmen einer interdisziplinären Falldiskussion besprachen wir die weitere medikamentöse Therapie der Syphilis und verständigten uns bei Pandemie-bedingt fehlender Verfügbarkeit von Penicillin G auf eine intravenöse Behandlung mit Ceftriaxon 2g / Tag über 14 Tage.

Weiterer Verlauf:

Im weiteren Verlauf erfolgten telefonische Verlaufsvisiten. Die myalgischen und arthralgischen Beschwerden der Patientin sistieren vollständig, eine erneute rheumatologische Vorstellung war bislang nicht erforderlich. In Zusammenschau aller Befunde und der vorliegenden Literatur sehen wir die intramuskuläre Vaskulitis am ehesten als Manifestation der floriden Syphilis, wobei auch das koinzidenziell diagnostizierte Vorhofmyxom als Interleukin 6 produzierender Tumor als Auslöser unterschiedlicher Autoimmunprozesse diskutiert werden muss. Eine proximal betonte intramuskuläre Vaskulitis erscheint hier jedoch als wenig plausible extrakardiale Krankheitsmanifestation.

Quellenangaben:

1. Chlamydia, gonorrhoea, trichomoniasis and syphilis: global prevalence and incidence estimates, 2016. Rowley J, et al, Bull World Health Organ. 2019;97(8):548. 2019 Jun 6.
2. Syphilitic arthritis and osteitis., Reginato AJ, Rheum Dis Clin North Am. 1993;19(2):379.
3. Syphilis in the HIV-infected patient: an update on epidemiology, diagnosis, and management. Zellan J, Augenbraun M, Curr HIV/AIDS Rep. 2004;1(3):142.
4. https://www.uptodate.com/contents/neurosyphilis?sectionName=Late%20neurosyphilis&search=lues&topicRef=7584&anchor=H11&source=see_link#H11
5. Syphilitic coronary artery ostial stenosis resulting in acute myocardial infarction and death. Kennedy JL, Barnard JJ, Prahlow JA, Cardiology. 2006;105(1):25.
6. Miyachi H, Taniguchi T, Matsue H. Syphilis imitating urticarial vasculitis. CMAJ. 2019 Dec 16;191(50):E1384. doi: 10.1503/cmaj.190469. PMID: 33684056; PMCID: PMC7015448.
7. Baigrie D, Goyal A, Crane JS. Leukocytoclastic Vasculitis. 2022 Aug 8. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. PMID: 29489227
8. Khan MS, Kuruppu DK, Popli TA, Moorthy RS, Mackay DD. UNILATERAL OPTIC NEURITIS AND CENTRAL RETINAL VASCULITIS DUE TO OCULAR SYPHILIS. Retin Cases Brief Rep. 2020 Winter;14(1):35-38. doi: 10.1097/ICB.0000000000000614. PMID: 28816862.
9. Jo J, Heo ST, Kim JW, Kim J, Yu JR. Secondary Syphilis with Nodular Vasculitis Mimicking Behçet's Disease. Infect Chemother. 2013 Dec;45(4):451-4. doi: 10.3947/ic.2013.45.4.451. Epub 2013 Dec 27. PMID: 24475361; PMCID: PMC3902822.
10. Durston JH, Jefferiss FJ. Syphilitic myositis. Br J Vener Dis. 1975 Apr;51(2):141-2. doi: 10.1136/sti.51.2.141. PMID: 1131681; PMCID: PMC1045133.
11. Nord J, Elemam A, Mandell W. Myositis as an unusual presentation of secondary syphilis. South Med J. 2010 Aug;103(8):807-8. doi: 10.1097/SMJ.0b013e3181e633aa. PMID: 20622736
12. Yacyshyn E, Chiowchanwisawakit P, Emery DJ, Jhamandas J, Resch L, Taylor G. Syphilitic myositis: a case-based review. Clin Rheumatol. 2011 May;30(5):729-33. doi: 10.1007/s10067-010-1668-z. Epub 2011 Jan 7. PMID: 21210290.

13. Nelson TV, Blaceri S, Biederman JI. Rhabdomyolysis and acute renal failure with syphilitic myositis. *Kidney Int.* 2016 May;89(5):1169. doi: 10.1016/j.kint.2015.09.004. **PMID: 27083298.**
14. Sargin G, Senturk T. Left Atrial Myxoma Mimicking Polyarteritis Nodosa. *Yonsei Med J.* 2015 Jul;56(4):1165-6. doi: 10.3349/ymj.2015.56.4.1165. PMID: 26069146; PMCID: PMC4479851.
15. Delmotte A, Ou P, Zouhry I, Nataf P, Dieudé P. Cardiac myxoma mimicking a spondyloarthritis flare. *Lancet Rheumatol.* 2024 Feb;6(2):e128. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00093-0. Epub 2023 May 16. PMID: 38267099.
16. Thyagarajan B, Kumar MP, Patel S, Agrawal A. Extracardiac manifestations of atrial myxomas. *J Saudi Heart Assoc.* 2017 Jan;29(1):37-43. doi: 10.1016/j.jsha.2016.07.003. Epub 2016 Jul 25. PMID: 28127217; PMCID: PMC5247297.
17. Cairns JA. Left atrial myxoma mimicking vasculitis. *Can Med Assoc J.* 1980 Feb 9;122(3):282. PMID: 20313397; PMCID: PMC1801819.
18. Moreno-Ariño M, Ortiz-Santamaria V, Deudero Infante A, Ayats Delgado M, Novell Teixidó F. A classic mimicker of systemic vasculitis. *Reumatol Clin.* 2016 Mar-Apr;12(2):103-6. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2015.03.006. Epub 2015 Apr 30. PMID: 25935820.
19. Francesco B, Martina O, Maria Letizia C, Serena G, Cerinic Marco M. Seronegative enthesoarthritis as the first presentation of the atrial myxoma. *Rheumatol Immunol Res.* 2023 Sep 27;4(3):167-170. doi: 10.2478/rir-2023-0024. PMID: 37781684; PMCID: PMC10538594.
20. Ezerioha N, Feng W. Intracardiac Myxoma, Cerebral Aneurysms and Elevated Interleukin-6. *Case Rep Neurol.* 2015 Jul 21;7(2):152-5. doi: 10.1159/000437256. PMID: 26351445; PMCID: PMC4560324.
21. Corin J, Carlsson A, Peters B. Right atrial myxoma as the first manifestation of granulomatosis with polyangiitis, and a possible association with vascular endothelial growth factor (VEGF) and interleukin 6 (IL-6): a case report and review of the literature. *Eur J Med Res.* 2022 Jan 11;27(1):4. doi: 10.1186/s40001-022-00632-z. PMID: 35016713; PMCID: PMC8753902.

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

FA.33

Abszess oder kein Abszess, das ist hier die Frage

Felicitas Heinen¹, Katrin Mehler¹, Andrè Oberthür¹, Georg Frohnau², Friederike Körber², Daniel Ludwig-Bettin³, Jörg Oliver Semler¹, Eva Nüsken¹

¹Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Uniklinik Köln, Köln, Germany

²Radiologie Uniklinik Köln, Kinderradiologie, Köln, Germany

³Uniklinik Köln, Innere Medizin I, Köln, Germany

Vorgeschichte:

Verlegung eines fast dreijährigen Jungen zu unseren Kollegen der HNO bei klinisch und MR-tomographisch geäußerten Verdacht auf retropharyngealen „Abszess“ mit Ausdehnung bis ins obere Mediastinum. Zuvor seit drei Tagen Fieber, Husten, makulopapulöses Exanthem an den Extremitäten, Konjunktivitis, Rötung retroauriculär, eingeschränkte Mundöffnung, starke Schmerzen.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Bei Aufnahme septisches Bild (tachykard, hypoton, blass), daher direkte Verlegung auf unsere Kinderintensivstation und operative Versorgung. Intraoperativ: seröses Sekret und ödematöses Gewebe, kein Abszess.

Diagnostik:

Im initialen MRT langstreckige Flüssigkeitsformation prävertebral/retropharyngeal mit randständiger Kontrastmittelaufnahme, Ausdehnung bis in Gefäßnervenloge und Ummauerung der Aa. carotis interna.

Streptokokken-A Schnelltest: positiv

Initiale Entzündungsparameter bei Aufnahme auf Intensivstation: CRP 338 mg/L (Ref < 5 mg/L),

PCT 42 ug/L (Ref < 0,1 ug/L)

3 sterile Blutkulturen (1 extern + 2 bei uns)

Abstrich Rachenwand intraoperativ: Streptococcus pyogenes

Therapie:

Nach operativer Entlastung wurde bei zunächst V.a. rein bakterielle Genese des Krankheitsbildes die antibiotische Therapie mit Ampicillin/Sulbactam und Clindamycin und im Verlauf mit Clindamycin mono für insgesamt 23 Tage fortgeführt.

Hierunter weiterhin erhöhte Entzündungsparameter und Fieberzacken; bei deutlich erhöhtem Calprotectin im Serum (26950 ng/ml, Referenz < 1100 ng/ml), erhöhtem löslichem IL-2 Rezeptor von 3328 kU/L (Referenz 223-710 kU/L) sowie fehlender Besserung im MRT anti-inflammatorische Therapie mit Ibuprofen sowie 3 Tage Methylprednisolon Stoßtherapie. Anschließend Entlassung mit ambulanter Anakinra-Therapie und Penicillin-Prophylaxe.

Weiterer Verlauf:

Bei Wiedervorstellung nach 11 Tagen fieberfrei, Calprotectin im Serum fallend auf 2100nng/ml, CRP normwertig. Löslicher IL-2 Rezeptor fallend auf 1333 kU/L.

Im Verlaufskontroll-MRT nach 8 Wochen ist der Flüssigkeitsverhalt nicht mehr darstellbar.

Wir gehen in Zusammenschau aller Befunde am ehesten von einer postinfektiösen Autoinflammation aus.

FA.34

Persistierende Inflammation bei einem 13-jährigen Jungen

Tobias Krickau¹, Michael Beck², Jakob Zierk³

¹Uniklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Rheumatologie, Erlangen, Germany

²Uniklinikum Erlangen, Nuklearmedizinische Klinik, Erlangen

³Uniklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik, Onkologie und Hämatologie, Erlangen

Vorgeschichte:

Bei dem nun 13-jährigen Junge konsanguiner Eltern (Cousin-Cousine) türkischer Abstammung wurde im von 4 Jahren ein nephrotisches Syndrom diagnostiziert. Der Verlauf gestaltete sich kompliziert, häufige Rezidive, primär steroidsensibel, im Verlauf steroidresistent. Nierenbiopsisch zeigte sich eine fokal-segmentale Glomerulosklerose. Die Therapie mit Cyclosporin A führte zu einer weitgehenden laborchemischen/klinischen Remission und wurde im Alter von 8 Jahren beendet. Eine kleine Proteinurie unter Enalapril Monotherapie persistierte.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Bei den nephrologischen Verlaufskontrollen bestätigten sich wiederholt erhöhte Serumentzündungsparameter ohne Zeichen einer Infektion. Rezidivierende Episoden mit Fieber, Fatigue oder unklaren Schmerzen wurden verneint. Lediglich ein progredienter Haarausfall der Augenbrauen, Wimpern und an den Unterschenkeln konnte beobachtet werden. Bei Untersuchung wurden multiple subkutane, nicht druckdolente Noduli palpirt.

Diagnostik:

Laborchemische Kontrollen ergaben permanent erhöhte Werte, u.a. für BKS (um 50-60 mm/h), CrP (um 20 mg/l), Serum Amyloid A und S100-Proteine.

Sonografisch stellten sich die diffus vereilten subkutanen Veränderungen, teils konfluierend mit inhomogenen Muster ohne signifikante Hyperperfusion dar.

Zum Ausschluss einer genetisch bedingten autoinflammatorischen Erkrankung führten wir eine Panel-Analyse durch, Ergebnis in Tab. 1.

| Gen | Sequenzbezeichnung | Zygotie | Erbgang | Bewertung |
|---------|--------------------|-------------|--------------------------|----------------------------|
| FAT1 | c.3107C>A | Heterozygot | Aut.-rez. | VUS |
| MEFV | c.1010C>T | Homozygot | Aut.-rez.und aut.dom. | VUS |
| SLC29A3 | c.300+2T>C | Homozygot | Aut.-rez. | Wahrscheinlich pathogen |
| SLC29A3 | c.1099G>A | Homozygot | Aut.-rez. | VUS |

Tab. 1: Humangenetische Panel Analyse. Insgesamt analysierte Gene: ADA, ADA 2/VCECR1, ADAM17, AP1S3, BACH2, CARD14, COPA, ELANE, FOXD3, HAX1, HSPA1L, IL10, IL10RA, IL10RB, IL1RN, IIL21, IL21R, L38RN, LPIN2, LRBA, MEFV, MVK, NFAT5, NLRC4, NLRP1, NLRP12, NLRP3/CIAS1, NLRP7, NOD2, OTULIN, PLCG2, PSMB8, PSTPIP1, RAB27A, RBCK1, RNF31, SH3BP2, SLC29A3, STING1, TNFAIP3, TNFRSF11A, TNFRSF1A, TTC7A, VIDR1, XIAP, ZBTB24

Eine weiterführende Abklärung mittels PET/CT zeigte multiple stoffwechselaktive subkutane Noduli wie auch diffus verteilte nuklidanreichende Lymphknoten. (Abb. 1). Eine chirurgisch unterstützte Probenentnahme ergab histologisch außer einer lymphoplasmazellulären Infiltration und großleibigen histiozytären Zellen konnte keine andersartigen Atypie. Immunhistochemisch zeigte sich eine kräftige Co-Expression von CD163 und S100.

In Zusammenschau der Befunde stellten wir die Diagnose einer Rosai-Dorfmann Erkrankung. Begleitenden Einfluss auf die Inflammation hat hier wahrscheinlich die homozygote Mutation im MEFV-Gen im Sinne eines fam. Mittelmeerfiebers (FMF).

Therapie:

Auf Grund der vormals langwierigen Steroidgaben, einer leicht gestörten Glukosetoleranz und der mild ausgeprägten Adipositas entschieden wir uns gegen eine erneute Glukokortikoidtherapie, die häufig bei einer Rosai-Dorfmann Erkrankung angewendet wird.¹

Im interdisziplinären Konsens wurde eine Therapie mit Canakinumab (IL-1Beta Blockade, 2 mg/kg KG s.c. alle 4 Wochen) vereinbart, auch vor dem Hintergrund des FMF.

Erfreulicherweise führte die Entzündungsblockade zum erneuten Haarwachstum von Wimpern, Augenbrauen und teils auch an den Unterschenkeln.

Weiterer Verlauf:

Bei noch serologisch persistierender Inflammation ist im weiteren Verlauf die Therapieintensivierung mit Methotrexat oder höher potenten Immunsuppressiva wie Rituximab zu diskutieren, abhängig vom Verlauf der Erkrankung und der Nuklidanreicherungen mittels Pet/CT.

Quellenangaben:

1 Abla O, Jacobsen E, Picarsic J, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. Blood. 2018;131(26): 2877-2890. doi:10.1182/blood-2018-03-839753

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine potentiellen Interessenskonflikte mit dem Inhalt dieses Abstracts. Der Hauptautor erhielt von Novartis Pharma GmbH Vortragshonorare und finanzielle Unterstützung bei Studien.

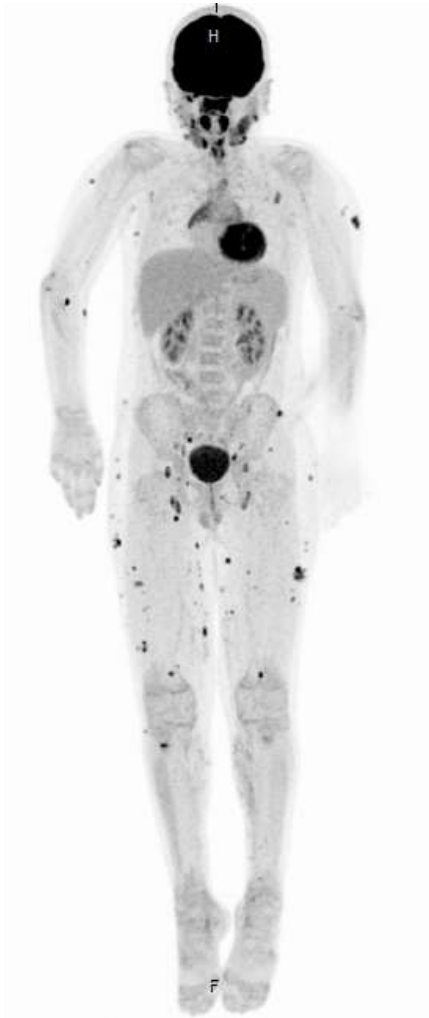


Abb. 1: Ganzkörper PET/CT mit Nachweis multipler nuklidanreichernder Noduli

FA.35

16-jährige Patientin mit Augenschmerzen

Eva Rosswog¹, Kirsten Kolzter², Friederike Röwekamp¹, Kirsten Mönkemöller¹

¹Amsterdamer Straße, Kinder- und Jugendrheumatologie, Köln, Germany

²Amsterdamer Straße, Kinderneurologie, Epileptologie, Sozialmedizin, Köln, Germany

Vorgeschichte:

Es erfolgte die Vorstellung der 16jährigen Patientin mit Kopf- und Augenschmerzen des linken Auges. Vor 2 Wochen war die Patientin an einem fieberhafter viralen Infekt erkrankt. Aktuell habe sie weiterhin starke frontale Kopf- und Augenschmerzen isoliert am linken Auge. Sie habe keine anderen Symptome.

Die Patientin litt an einer Depression, welche mit Fluoxetin behandelt wurde. Sie berichtete sonst über keine anderen Vorerkrankungen. Die Familienanamnese war negativ für neurologische Erkrankungen, rheumatische Erkrankungen und andere chronische Erkrankungen.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Die Patientin gab ein isoliertes Druckgefühl am linken Auge an. Das linke Auge war gerötet und schmerzhaft bei der Elevation.

Die Kolleg:innen der Augenheilkunde befundeten ein mäßiges Hebungsdefizit des linken Auges. Die Augenmotilität war ansonsten unauffällig. Die Untersuchung der Hirnnerven und die übrige neurologische Untersuchung waren ebenfalls unauffällig, auch sonst zeigten sich keine anderen pathologischen Befunde. Die Patientin war fieberfrei und berichtete von einem uneingeschränkten Energieniveau.

Diagnostik:

Im MRT Schädel zeigte sich der M. rectus inferior links sich im Seitenvergleich deutlich verdickt im Sinne einer Myositis des Augenmuskels links ohne Hinweise auf eine Einschmelzung.

Laborchemisch ergaben sich eine isolierte Erhöhung der Blutsenkungsgeschwindigkeit auf 25mm in der 1. Stunde. Blutbild, CrP, ANAs, ANCAs und C3- und C4-Komplement waren unauffällig.

In der interdisziplinären Abklärung mit den Kinderneurolog:innen zeigt sich kein Hinweis auf eine andere zugrunde liegende neurologische Erkrankung.

Therapie:

Nach Ausschluss anderer Erkrankungen erfolgte unter der Arbeitshypothese einer isolierten okulären Myositis eine orale Therapie mit Prednisolon 1mg/kg KG. Hierunter kam es zu einer raschen Regredienz der Beschwerden.

Weiterer Verlauf:

Bereits wenige Tage nach dem Therapiebeginn mit Prednisolon war die Patientin beschwerdefrei. Noch während des langsamen Ausschleichens des Prednisolons kam es zu einer erneuten okulären Myositis des anderen Auges bei weiterhin fehlenden anderen neurologischen Symptomen.

Bei jedem Rezidiv zeigte sich ein gutes Therapieansprechen auf hochdosiertes Steroid, aber eine Steroidreduktion unter 0,2 mg/kg KG war nicht möglich ohne erneutes Rezidiv der Grunderkrankung.

Ein in der Literatur beschriebener Therapieversuch mit oralen Kontrazeptiva konnte aufgrund von niedrigtitrig nachweisbaren Annexin-Antikörpern und leicht erhöhtem Lipoprotein A und einer positiven Familienanamnese für tiefe Beinvenenthrombosen nicht begonnen werden.

Deshalb wurde die Therapie mit MTX als Steroidsparendes immunmodulierendes Medikament begonnen. Hierunter konnten Steroide eingespart werden, aber bei jedem auch sehr langsamen Ausschleichversuch zeigten sich erneut Symptome der okulären Myositis. In Therapieabwägung gemeinsam mit der Patientin und ihren Eltern besteht die Behandlung aktuell aus Methotrexat und Prednisolon in einer Dosierung von 0,08mg/kg KG hierunter ist die Patientin beschwerdefrei.

FA.36

Die Partyvaskulitis

Hendrik Schulze-Koops¹, Matthias Thaler¹, Alla Skapenko¹

¹LMU Klinikum, Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, München, Germany

Vorgeschichte:

Die Zuweisung erfolgte bei extern diagnostiziertem primärem Sjögren-Syndrom unter bestehender Hydroxychloroquin Therapie und zunehmenden kutanen Veränderungen zur Reevaluation der Diagnose und zur weiteren Therapieevaluation.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Seit mehreren Jahren sei es zum Auftreten multipler Petechien an den Unterschenkeln beider Extremitäten gekommen. Auffallend war dabei ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten der kutanen Veränderungen und längerer aufrechter Körperposition im Sitzen, Stehen und Gehen. Die petechiealen Einblutungen wären dabei beim Beinehochlagern sowie beim Tragen von Kompressionsstrümpfen vollständig regredient.

Diagnostik:

Klinisch zeigten sich die beschriebenen petechialen, nicht wegdrückbaren Einblutungen an beiden Unterschenkeln. Laborchemisch zeigte sich ein deutlich erhöhter ANA-Titer mit SS-A- und SS-B-Ak. Nebenbefundlich waren ein RF sowie eine polyklonale Gammopathie mit einem Gesamt IgG bei 30,5g/L nachweisbar. Der Saxon-Test war auffällig. In der konsiliarischen HNO-Vorstellung ergab sich sonographisch das Bild typischer Veränderungen der Glandulae Parotidea. Das Ergebnis der Biopsie war noch ausstehend. Kryoglobulinämische Antikörper konnten nicht nachgewiesen werden.

Therapie:

In Zusammenschau bei typischer Klinik und zugrundeliegender Grunderkrankung eines M. Sjögren ergab sich die Diagnose einer „hypergammaglobulinämischen Purpura vom Typ Waldenström“. Diese ist vermehrt mit einem Sjögren-Syndrom assoziiert, kann aber auch im Rahmen eines systemischen Lupus erythematodes oder bei einem Morbus Waldenström auftreten. Dabei kommt es klassischerweise schwerkraftsbedingt zu einem Auftreten einer petechialen Purpura. Die Therapie besteht aus dem konsequenten Tragen von Stützstrümpfen.

Weiterer Verlauf:

Die genaue Pathogenese der hypergammaglobulinämischen Purpura vom Typ Waldenström ist unklar. Angenommen wird jedoch eine Beteiligung zirkulierender Immunkomplexe im Rahmen der polyklonalen Hypergammaglobulinämie. Eine im Rahmen dieser initial vermutete Hyperviskosität mit konsekutiver Verstopfung der kleinen Gefäße wurde bei laborchemisch unauffälliger Blutviskosität als Genese der Vaskulitis vorerst zurückgestellt. Ein möglicher Therapieansatz mit Rituximab ist geplant.

Offenlegungserklärung:

Keine Interessenkonflikte

FA.37

Behandlung einer Granulomatose mit Polyangiitis bei metastasiertem Melanom

Thea Thiele¹, Klara Luzia Bruns¹, Riechers Mareike Sophie², Gerrit Ahrenstorf¹, Torsten Witte¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Germany

²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Nephrologie, Hannover, Germany

Vorgeschichte:

Eine 66-Jährige Patientin wurde mit seit einigen Monaten bestehenden nächtlich akzentuierten Myalgien in den Extremitäten sowie unklaren Fieberschüben bis 39,1 °C stationär aufgekommen. Fünf Jahre zuvor war ein metastasiertes malignes Melanom mit unklarem Primarius diagnostiziert worden. Metastasen waren in einem Lymphknoten der rechten Leiste, im Bereich des Magens sowie in der linken Nebenniere aufgefallen. Zunächst war eine Therapie mit Ipilimumab und Nivolumab begonnen worden, die anschließende Monotherapie mit Nivolumab musste zwei Jahre zuvor aufgrund einer schweren Autoimmunhypophysitis beendet werden. In allen darauffolgenden Staging-CTs hatte sich ein stabiler Befund mit nur einer verlaufskontanten Raumforderung in der linken Nebenniere ergeben.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Im Monat vor der Aufnahme hatte die Patientin Taubheitsgefühle an beiden Füßen verspürt, woraufhin ein Guillain-Barré Syndrom diagnostiziert wurde. Trotz Beginn einer Therapie mit intravenösen Immunglobulinen persistierten die Myalgien.

Diagnostik:

Im Labor imponierte ein leicht erhöhtes C-reaktives Protein, die Nierenfunktion war mit 70 ml/min leicht eingeschränkt. Immunserologisch fiel wiederholt ein PR3-spezifischer cANCA auf. In der digitalen Volumentomographie der Nasennebenhöhlen fiel eine Schleimhautverlegung der Sinus maxillares beidseits auf, das CT-Thorax ergab im Vergleich zum letzten Staging-CT neue dezente narbig dystelektatische Veränderungen, woraufhin die Verdachtsdiagnose einer Granulomatose mit Polyangiitis gestellt wurde.

Therapie:

Nach initialem Beginn einer Prednisolontherapie wurde rasch eine Therapie mit Rituximab eingeleitet.

Weiterer Verlauf:

Unter der Therapie mit Rituximab verschwanden die Myalgien, Fieber trat nicht mehr auf. Das Prednisolon konnte nach Plan ausgeschlichen werden. Bei der Verlaufskontrolle ca. 6 Monate später war der PR3-Titer beinahe normalisiert. Die Staging-Untersuchungen (CT-Thorax/Abdomen und cMRT) zeigten weiterhin einen verlaufsstabilen Befund.

Offenlegungserklärung:

Bei den Autor:innen liegt kein Interessenkonflikt vor.

Psoriasis plus. It's all in the family.

Esther Tiessen¹, Ales Janda², Veronika Hall¹, Cord-Christian Becker³, Johannes Martin Weiss¹

¹Universitätsklinikum Ulm, ZPMi / Klinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, Germany

²Universitätsklinikum Ulm, ZPMi / Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Ulm, Germany

³MVZ genetikum GmbH, Neu-Ulm, Neu-Ulm, Germany

Vorgeschichte:

Eine 46-jährige Patientin stellte sich mit ausgeprägter Psoriasis und Gelenkschmerzen in der interdisziplinären Sprechstunde des Zentrums für Personalisierte Medizin/Immunvermittelte Erkrankungen (ZPMi) der Universitätsklinik Ulm vor. Anamnestisch imponierten eine Hypothyreose und verschieden geartete dentale Probleme. In der Vergangenheit habe sie Phasen starken Haarausfalls am gesamten Körper erlitten. Ein Abort wurde berichtet, keine thrombembolischen Ereignisse.

Die Frau erzählte des Weiteren von einer familiären Psoriasisbelastung (Sohn und Mutter). Ihr 13-jähriger Sohn leide ebenfalls an einer Hypothyreose und an einer spastischen Paraparese. Die Mutter der Patientin habe bereits mit 40 Jahren die Gehfähigkeit verloren und sei früh wegen einer „Lebererkrankung“ verstorben.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Neben den typischen Zeichen einer Psoriasis vulgaris (PASI = 24) zeigten sich ein stark gerötetes Gesicht mit fazialen Milien und livide erscheinende Verfärbungen einzelner Finger.

Augenscheinlich bestanden eine Handgelenksarthrititis und mehrere Daktylitiden.

Im Labor präsentierten sich erhöhte Entzündungswerte sowie ein ANA-Titer 1:320 mit Sm- und U1-RNP-Autoantikörper-Nachweis.

Wir stellten die Verdachtsdiagnose einer Psoriasisarthritis mit möglichem SLE-Overlap und initiierten die weitere Diagnostik.

Die EULAR-Kriterien für einen SLE wurden nicht erfüllt; Hautbiopsien von Gesicht und Finger bestätigten keinen kutanen Lupus.

Diagnostik:

Aufgrund der spastischen Paraparese des Sohnes wurde eine genetische Diagnostik mittels Trio-Exom-Sequenzierung durchgeführt. Diese wies bei ihm und bei der Patientin die wahrscheinlich pathogene (Klasse 4) Variante c.2159G>A (p.Arg720Gln) im IFIH1-Gen nach. Krankheitsverursachende Varianten im IFIH1-Gen führen über einen „Gain-of-Function“-Pathomechanismus zu verschiedenen

Typ 1-Interferonopathien wie dem Singleton-Merten-Syndrom (SMS, autosomal-dominante Vererbung).

Krankheitsbild:

Das SMS wird – wie das Aicardi-Goutières-Syndrom - durch eine übersteigerte Interferon Typ 1-Antwort verursacht (Abb. 1). Während der MDA5-Rezeptor (durch das IFIH1-Gen kodiert) physiologischerweise virale ds-RNA erkennt, werden beim SMS die körpereigenen Nukleinsäuren als pathogen wahrgenommen, was zur Autoinflammation führt.

Das Syndrom ist extrem selten und kann u.a. folgende Symptome verursachen: Spastische Paraparese, muskuläre Schwäche, Psoriasis, Hypothyreose, Autoimmunhepatitis, Lupus-like-Disease, Arthropathie, Osteoporose, Akroosteolyse, abnorme Zahnentwicklung, Verkalkungen an Herz und Aorta, Kardiomyopathie, Glaukom, Myopie, Entwicklungsverzögerungen, Fieber, Laborauffälligkeiten (z.B. Thrombopenie).

Therapie:

Wir initiierten bei der neurologisch unauffälligen Patientin vorerst eine klassische Psoriasis/-arthritistherapie mit Secukinumab, überlappend mit niedrig-dosierten Steroiden und Methotrexat. Eine off-label-Therapie mit Anifrolumab oder JAKi steht in Diskussion. Der Sohn der Patientin wird in der Universitätskinderklinik Ulm behandelt.

Quellenangaben:

- 1 Broser P, von Mengershausen U, Heldt K et al. Precision treatment of Singleton-Merten syndrome with ruxolitinib: a case report. *Pediatr Rheumatol Online J* 2022; 20(1): 24.
- 2 Buers I, Rice GI, Crow YJ et al. MDA5-associated neuroinflammation and the Singleton-Merten syndrome: two faces of the same type I interferonopathy spectrum. *J Interferon & Cytokine Res* 2017; 37(5): 214-219.
- 3 Lu C, MacDougall M. RIG-I-like receptor signaling in Singleton-Merten syndrome. *Front Genet* 2017; 8(118): 1-7.
- 4 Rice GI, Park S, Gavazzi F et al. Genetic and phenotypic spectrum associated with IFIH1 gain-of-function. *Hum Mutat* 2020; 41(4): 837-849.

Offenlegungserklärung:

Diese Arbeit wurde mit einer Förderung durch das Land Baden-Württemberg im Rahmen der Zentren für Personalisierte Medizin Baden-Württemberg (ZPMi) unterstützt.

ET hat in den letzten drei Jahren Honorare für Vorträge oder Beratungstätigkeit, finanzielle Projektunterstützungen sowie Kongressreisestipendien von folgenden Firmen erhalten: Abbvie, Amgen, Astrazeneca, BMS, Celltrion, Hexal, Janssen, Medac, MSD, Novartis, Sobi und UCB.

Im Zusammenhang mit dieser Publikation besteht kein Interessenskonflikt.

FA.39

Atypische Coxitis - Woran muss ich noch denken?

Lissy Tille¹, Henriette Bretschneider², Falk Thielemann², Christoph Meißner³, Gabriele Hahn³, Normi Brück¹

¹Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, Germany

²Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Dresden, Germany

³Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Institut für Radiologie, Dresden, Germany

Vorgeschichte:

Nach einem Sturzereignis beim Skifahren stellte sich ein 16-jähriger Junge erstmals in der Kinderorthopädie mit Hüftschmerzen links vor.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Klinisch zeigte sich eine schmerzhafte Bewegungseinschränkung der linken Hüfte bei sonst unauffälligem Gelenkstatus. Systemische Zeichen, eine Morgensteifigkeit oder weitere Gelenkbeschwerden bestanden nicht.

Diagnostik:

Laborchemisch ergab sich eine leichte CRP- Erhöhung. Die MRT der linken Hüfte zeigte eine intraartikuläre inhomogene synoviale Raumforderung mit Ausdehnung in die Adduktorengruppe und knöcherner Reaktion des Acetabulums und proximalen Femurs, sowie vergrößerte inguinale/iliakale Lymphknoten.

In der histologischen Aufarbeitung des per Inzisionsbiopsie gewonnen synovialen Materials ergab sich das Bild einer high-grade Synovialitis ohne Anhalt für Malignität. Aufgrund des untypischen Befundes erfolgte eine referenzpathologische Beurteilung. In der pseudo polypös imponierenden Gelenkhaut fand sich eine ausgeprägte Plasmazellproliferation mit immunhistochemischer IgG4 Positivität sämtlicher Plasmazellen. Laborchemisch zeigte sich eine deutliche Erhöhung von IgG4, IgG1 und IgE.

In Zusammenschau der Befunde stellten wir entsprechend der ACR/EULAR Kriterien von 2020 (1) die Diagnose einer IgG4-assoziierten Erkrankung mit primärer Gelenkmanifestation. Im Rahmen einer Ganzkörper-MRT zeigte sich eine zusätzliche Beteiligung des rechten Hüftgelenkes ohne weitere Organmanifestationen.

Therapie:

Zu der antiphlogistischen Therapie erfolgte ein Prednisolonpuls p.o.. Nach initialer Besserung kam es im Verlauf zu einer Verschlechterung der zuvor betroffenen Gelenke sowie zu neuen Beschwerden im Bereich des Ellenbogens rechts. MR-morphologisch konnte die Beteiligung bestätigt werden, sodass bei progredienter Erkrankung ein off-label Therapieversuch mit Rituximab erfolgte. Zudem begannen wir eine Basistherapie mit Methotrexat. Unter der genannten Therapie zeigte sich eine Verbesserung der Schmerzsymptomatik und der Gelenkfunktion.

Weiterer Verlauf:

In der Literatur finden sich nur wenige Einzelfallberichte einer primären Gelenkmanifestation einer IgG4 assoziierten Erkrankung des Erwachsenen (2,3). Pädiatrische Fälle mit primärer Gelenkbeteiligung existieren bisher nicht. Typische Lokalisationen einer IgG4-assoziierten Gewebevermehrung im Kindesalter sind neben Orbita, Speicheldrüsen, Lymphknoten, Pankreas, Gallengängen, das Retroperitoneum und der Darm (3).

In Analogie zu den in der Literatur berichteten Patienten zeigte auch unser Patient eine für die Schwere des Befundes auffällig kurze Anamnese sowie Zeichen einer frühzeitigen knöchernen Destruktion sowie eine Ausbreitung auf mehrere Gelenke. Orientierend an Konsensuspapieren erfolgte die Therapie mit Steroiden sowie steroidsparenden Basistherapeutika und Rituximab (4). Das Ansprechen auf Rituximab bleibt abzuwarten.

Quellenangaben:

1. Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Jan 1;72(1):7–19.
2. Umekita K, Kaneko Y, Yorita K, Hashiba Y, Matsuda M, Miyauchi S, et al. Arthropathy with infiltrate IgG4-positive plasma cells in synovium. *Vol. 51, Rheumatology.* 2012. p. 580–2.
3. Tomiyama F, Watanabe R, Fujii H, Kamogawa Y, Fujita Y, Shirota Y, et al. Synovitis in a Patient with IgG4-related Disease. *Intern Med.* 2015;54(11):1427–32.
4. Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, Akamizu T, Azumi A, Carruthers MN, et al. International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67(7):1688–99.
5. Matza MA, Perugino CA, Harvey L, Fernandes AD, Wallace ZS, Liu H, et al. Abatacept in IgG4-related disease: a prospective, open-label, single-arm, single-centre, proof-of-concept study. *Lancet Rheumatol.* 2022 Feb 1;4(2):e105–12.

Offenlegungserklärung:

Keine

Therapierefraktäre juvenile Polyarthrit

Chantal Van Quekelberghe¹, Manuela Krumrey-Langkammerer², Sandra von Hardenberg³, Christian Klemann⁴, Christoph Rietschel¹

¹Clementine Kinderhospital, Kinderreumatologie, Frankfurt am Main, Germany

²Deutsches Zentrum für Kinder-und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, Germany

³Institut Für Humangenetik, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

⁴Pädiatrische Immunologie, Kinder-Rheumatologie und - Infektiologie, Universitätsklinik Leipzig, Leipzig, Germany

Vorgeschichte:

Eine heute 13-jährige Patientin leidet an einer therapierefraktären Polyarthrit. Sie ist das erste Kind konsanguiner Eltern aus Afghanistan. Mit 2 Jahren trat erstmalig eine Arthritis des Ellenbogens auf, welche im Iran chirurgisch entlastet wurde. Im Verlauf entwickelte die Patientin rezidivierende Arthritiden, weswegen sie über mehrere Jahre orale Kortikosteroide erhielt. Mit ca. 5 Jahren Flucht nach Deutschland, hier erstmals kinderrheumatologische Vorstellung.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Die Patientin leidet an einer schweren Polyarthrit der großen Gelenke. Auffallend ist eine wiederholt hohe Zellzahl im sterilen Gelenkpunktat. Es besteht ein Kleinwuchs, welcher der langjährigen Steroid-Therapie zugeschrieben wird. Unklare Fieberschübe, Bauchschmerzepisoden, Durchfälle oder Hautauschläge werden nicht berichtet.

Diagnostik:

Laborchemisch zeigten sich ANA, CCP-Ak, Rheumafaktor sowie HLA-B27 negativ. Die Patientin weist wiederholt deutlich erhöhte CRP-Werte (> 100mg/l) sowie eine ausgeprägte Leukozytose (Leukozyten >80.000/µl bei > 90% Granulozyten) im sterilen Gelenkpunktat auf. Augenärztlich zeigt sich zu keinem Zeitpunkt eine Uveitis.

Eine genetische Panel-Diagnostik auf autoinflammatorische Erkrankungen (einschließlich des PSTPIP1- sowie des LACC1-Gens) sowie eine Interferonsignatur sind unauffällig.

Therapie:

Trotz multipler Behandlungsversuche mit Naproxen, Methotrexat, Etanercept, Adalimumab, Tocilizumab, Canakinumab, Anakinra, Abatacept, Ciclosporin A, Colchicin, Baricitinib, Tofacitinib kam es weiterhin zu rezidivierenden Arthritiden, so dass zusätzliche Gelenkspunktionen mit Steroidinjektion der großen Gelenke und orale Prednisolongaben erforderlich blieben. Erst unter einer Kombinationstherapie von Secukinumab 75mg 1x/4 Wochen und Anakinra 50mg 1x/Tag konnte eine stabile Remission seitens der Gelenke erreicht werden.

Weiterer Verlauf:

Im Dezember 2022 erfolgte eine Abklärung bei rezidivierenden Kopfschmerzen: MRT Schädel sowie Augenarzt zeigten sich unauffällig. Unter Reduktion des Anakinra auf 50mg 1x/48h deutliche Besserung. Seit Sommer 2023 treten rezidivierende Bauchschmerz-Episoden (Dauer: 3-5 Tage) ohne Fieber, Erbrechen oder Durchfall auf. Im Bauchschmerzschub zeigten sich wiederholt erhöhte Entzündungswerte (CRP 130-180mg/l).

Bei der Re-Evaluation des WES-Datensatzes konnte eine homozygote Variante im PMVK-Gen (Phosphomevalonatkinase, ENST00000368467.0) identifiziert werden, c.398C>T p.(Ala133Val). Die Phosphomevalonatkinase ist beim Abbau der Mevalonsäure für den Schritt nach der Mevalonatkinase verantwortlich.

In Anlehnung an die Mevalonatkinase-Defizienz bestimmten wir das IgD sowie die Mevalonsäure im Urin im Bauchschmerzschub, beide Werte zeigten sich erhöht.

In der Literatur wurden kürzlich 3 Patienten mit einer Phosphomevalonatkinase-Defizienz als neue autoinflammatorische Erkrankung beschrieben, wovon 1 Patient die gleiche homozygote Variante (c.398C>T) aufweist.

Quellenangaben:

1. A possibly new autoinflammatory disease due to compound heterozygous phosphomevalonate kinase gene mutation Cisem Yıldız Çisem Yıldız, Sevcan A. Bakkaloğlu, Joint Bone Spine, Volume 90, Issue 1, 2023, <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2022.105490>
2. Phosphomevalonate kinase deficiency expands the genetic spectrum of systemic autoinflammatory diseases Jakob Berner, Kaan Boztug, Journal of Allergy and Clinical Immunology, Volume 152, Issue 4, 2023, Pages 1025-1031.e2, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2023.06.013>
3. Jairaman A, Badiger VA, Raj S, Nair KV, Balan S, Narayanan DL. A novel homozygous variant in PMVK is associated with enhanced IL1 β secretion and a hyper-IgD syndrome-like phenotype. Clin Genet. 2024 Mar;105(3):302-307. doi: 10.1111/cge.14451. Epub 2023 Nov 28. PMID: 38018277.

Offenlegungserklärung:

Keinerlei Interessenkonflikte

FA.41

Kopferbrechen wegen verdickter Meningen

Raban von Soden-Fraunhofen¹, Martin Fleck¹, Wolfgang Hartung¹, Boris Ehrenstein¹, Florian Günther¹

¹Bad Abbach, Bad Abbach, Germany

Vorgeschichte:

Ein 64-jähriger Patient stellte sich mit seit ca. 13 Jahren bestehenden progredienten lageabhängigen Cephalgien und Kribbelparästhesien der rechten Gesichtshälfte vor. 07/2018 wurden in einer cMRT auffällige Meningen beschrieben, deren Biopsie und histopathologische Begutachtung eine Pachymeningitis zeigten. Bei hochpositivem Nachweis von anti-MPO-Antikörpern wurde bei V. a. eine Vaskulitis eine durchgehende Prednisolontherapie in wechselnden Dosierungen durchgeführt. Als relevante Vorerkrankung ist ein gemischter Keimzellohmentumor links zu nennen, der mittels Semicastration und 2 Zyklen PEB (Cisplatin, Etoposid und Bleomycin) behandelt wurde.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Bei Erstvorstellung sind bereits jahrelange lageabhängige Cephalgien und Kribbelparästhesien der rechten Gesichtshälfte bei dem 64-jährigen Patienten beschwerdeführend.

Diagnostik:

In der körperlichen Untersuchung konnten keine auffälligen Befunde erhoben werden. Laborchemisch wurden unter PRED 7,5 mg/die normwertige Entzündungsparameter sowie unauffällige Befunde im Blutbild sowie klinischer Chemie bestimmt. In der Immunserologie zeigten sich hochtitrige anti-MPO Antikörper (155,4 CU, Referenzwert <20 CU) und unspezifisch leicht erhöhte anti-dsDNA-AK (42 UI/ml, Referenzwert <27 IU/ml). Das weitere Organstaging inkl. Abdomensonographie, TTE, DXA, LUFU, Rö-Thorax blieb ohne wegweisende Befunde. Die extern durchgeführten cMRT wurde mitbeurteilt. Hier zeigte sich in den Untersuchungen von 09/20 und 10/23 eine chronische Pachymeningitis mit Befundbetonung im Bereich des Tentorium cerebelli und in der hinteren Schädelgrube mit geringem Progress. 07/2018 erfolgte eine Biopsie des betroffenen Areals. Der initiale Befund war vereinbar mit einer chronischen und floriden Entzündung des kollagenfaserreichen Gewebes. Aufgrund der Befundkonstellation wurden von uns nachträglich immunhistochemische Untersuchungen hinsichtlich einer IgG4-assoziierten Erkrankung veranlasst, die T-Zell-dominierte Infiltrate und den Nachweis von vermehrten IgG4-exprimierenden Plasmazellen (bis zu 20/ HPF) ergaben. Die IgG4 Subklasse wurde im Serum normwertig (27,3 mg/dl, Referenzwert 5,20-125 mg/dl) bestimmt, bei leicht erhöhter IgG-Konzentration (2061 mg/dl, Referenzwert 700-1600 mg/dl).

Therapie:

Wir empfehlen dem Patienten eine B-Zell depletierende Therapie mit Rituximab. Die Erstgabe der neuen immunmodulatorischen Basistherapie wurde zu Gunsten der STIKO empfohlenen Impfungen bei bisher nur gering progredienten Verlauf verschoben. Prednisolon wurde mit 7,5 mg/ die als vorläufige Erhaltungsdosis belassen.

Diskussion:

Die Therapie der IgG4-assoziierten Erkrankung richtet sich nach der Schwere der Symptomatik und des Organbefalls. Bei Organmanifestationen werden initial Glukokortikoide verabreicht, im Regelfall initial 40 mg Prednisolon/die bzw. $\sim 0,6$ mg/kgKG (Körpergewicht)/Tag mit anschließendem Tapering. Zur Glukokortikoideinsparung werden verschiedene Immunsuppressiva eingesetzt, wobei insbesondere für eine B-Zelldepletion mit Rituximab Wirksamkeitsdaten vorliegen (1,2). Allerdings besteht für die Rituximabtherapie bisher keine formale Zulassung.



Original cMRT Befund mit chronische Pachymeningitis mit Befundbetonung im Bereich des Tentorium cerebelli und in der hinteren Schädelgrube

Quellen:

1. Maritati F, Peyronel F, Vaglio A (2020) IgG4-related disease: a clinical perspective. *Rheumatology (Oxford)* 59:iii123–iii131
2. Ebbo M, Grados A, Samson M et al (2017) Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PLoS One* 12(9):1–17.

FA.42

MPO-ANCA-assoziierte Vaskulitis mit akutem Nierenversagen nach Beendigung der remissionserhaltenden Therapie – ein klarer Fall?

Micha Werner¹, Nils Venhoff¹

¹Uniklinik Freiburg, Rheumatologie-Immunologie, Freiburg im Breisgau, Germany

Vorgeschichte:

Ein 64-jähriger Patient wurde 2017 bei Erstdiagnose einer MPO-ANCA positiven mikroskopischen Polyangiitis (MPA) mit Nieren-, Haut- und Nervenbeteiligung mit Glukokortikoiden und Cyclophosphamid-Bolustherapie (kumulativ 5000mg) und bei refraktärem Verlauf in der Folge mit 4x Rituximab 375mg/m² behandelt. Nach Remissionsinduktion folgte eine remissionserhaltende Therapie mit Azathioprin, welche im Verlauf schrittweise reduziert und 2023 ausgeschlichen wurde. Wesentliche Begleiterkrankungen bestanden nicht, allerdings bestand eine monoklonale Gammopathie (IgM kappa) auf, welche als MGUS gewertet wurde.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Der Patient stellte sich zum ambulanten Routine-Termin mit einem erhöhten Serum-Kreatinin vor, welches beim Hausarzt aufgefallen war. Weitere Symptome (B-Symptomatik, Lymphadenopathie) oder laborchemische Hinweise auf eine MPA-Aktivität bestanden nicht.

Diagnostik:

Im Routine-Labor zeigten sich neben dem erhöhten Kreatinin (1,65mg/dl) atypische Lymphozyten (1,1/nl) sowie weitere Blutbild-Auffälligkeiten (einzelne Metamyelozyten und Kernschatten), eine erhöhte LDH (288U/l) und Hypercalciämie (2,77mmol) bei unauffälligen Urinstatus. Der MPO-ANCA-Titer war im üblichen Schwankungsbereich erhöht (27,3U/ml). Zusätzlich waren sIL2-Rezeptor (23.672U/ml) und Beta-2-Microglobulin (5,71mg/l) deutlich erhöht. Im daraufhin veranlassten PET-CT zeigten sich eine ausgeprägte Stoffwechselsteigerung multipler Lymphknoten mit Splenomegalie. In einer Knochenmarkspunktion konnte histopathologisch die Diagnose eines lymphoplasmazellulären Lymphoms mit MYD88- p.S230N Mutation gestellt werden. Bioptisch konnte eine Niereninfiltration gesichert und somit bei zeitgleicher KM-Infiltration (90%), sowie LK-Befall cervikothorakal, abdominell und inguinal ein Stadium IV diagnostiziert werden. Hinweise auf eine MPA-Aktivität fanden sich in der Nierenbiopsie nicht.

Therapie:

Es erfolgte eine Therapie mit Zanubrutinib (Bruton-Tyrosinkinase-Inhibitor) sowie Pamidronsäure, welche gut vertragen wurde.

Weiterer Verlauf:

Es zeigte sich ein rasches Therapieansprechen mit fallendem Serum-Kreatinin, sIL2-Rezeptor und IgM. Der Patient ist weiterhin beschwerdefrei, eine erneute Aktivität der MPA zeigt sich bisher nicht. Das Malignom-Risiko ist bei verschiedenen rheumatologischen Erkrankungen unabhängig von der immunsuppressiven Therapie erhöht (für Lymphome gilt dies insbesondere bei rheumatoider Arthritis und Sjögren-Syndrom). Auch bei den AAV wird eine erhöhte Inzidenz für Malignome beobachtet, allerdings ist dieser Effekt in jüngeren Studien weniger ausgeprägt. Mögliche Ursachen sind immunsuppressive Therapien (u.a. Cyclophosphamid, Azathioprin), möglicherweise aber auch vorzeitige immunologische Alterungsprozesse bei AAV-Patienten.

Quellenangaben:

1. Folci M, Ramponi G, Shiffer D, Zumbo A, Agosti M, Brunetta E. ANCA-Associated Vasculitides and Hematologic Malignancies: Lessons from the Past and Future Perspectives. *J Immunol Res.* 2019 May 6; 2019:1732175. doi: 10.1155/2019/1732175. PMID: 31198793; PMCID: PMC6526571.
2. Mahr A, Heijl C, Le Guenno G, Faurchou M. ANCA-associated vasculitis and malignancy: current evidence for cause and consequence relationships. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2013 Feb;27(1):45-56. doi: 10.1016/j.berh.2012.12.003. PMID: 23507056.
3. van Daalen EE, Rizzo R, Kronbichler A, Wolterbeek R, Bruijn JA, Jayne DR, Bajema IM, Rahmattulla C. Effect of rituximab on malignancy risk in patients with ANCA-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun;76(6):1064-1069. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209925. Epub 2016 Nov 29. PMID: 27899372.
4. Rubbert-Roth, A., Bittenbring, J.T. & Assmann, G. Lymphome bei rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 76 (Suppl 2), 46–56 (2017). Doi: 10.1007/s00393-017-0383-4
5. Oelzner, P., Wolf, G. Risikostratifizierung bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden. *Aktuelle Rheumatologie* 2021; 46(02): 155-167. doi: 10.1055/a-1380-2984

Offenlegungserklärung:

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

FA.43

Der gestörte Gang zum Rheumatologen

Simon Wiedmann¹, Martin Welcker¹, Florian Popp¹

¹MVZ für Rheumatologie Dr. Martin Welcker, Planegg, München, Germany

Vorgeschichte:

Eine schleichend zunehmende Gangstörung und Probleme beim Treppensteigen führten an Weihnachten 2023 zur Vorstellung in einer universitären Notaufnahme. Im Oktober 2021 erlitt der 87-jährige Patient einen Choroidea anterior-Infarkt. Bleibende Schlaganfallschäden lagen anamnestisch aber nicht vor. Seit dem Schlaganfallereignis bestand eine Therapie aus ASS, Olmesartan, Thiamin, Atorvastatin und Torasemid. Ein Diabetes mellitus Typ 2 wurde diätetisch behandelt. Klinisch imponierte nun eine Pananästhesie (Malleolus med. bds), fehlenden ASR bds., reduzierte Hüftbeugung rechts (4+/5) und positiver Romberg-Test. Eine kranielle CT-Angiographie zeigte keine akute Pathologie. Folgende Laborparameter waren erhöht: Transaminasen (GOT 282 U/l, GPT 279 U/l), LDH 821 U/l, Creatinkinase 8704 U/l. Die Abdomensonographie blieb ohne wegweisenden Befund. Mit dem klinisch stabilen Patienten wurde eine weitere ambulante Abklärung der „A.e. multifaktoriellen Gangstörung und V.a. Polyneuropathie, erhöhten Transaminasen, LDH-Erhöhung und Hyper-CKämie unklarer Ätiologie“ besprochen. Die rheumatologische Vorstellung zur weiteren Abklärung erfolgte 6 Wochen später.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Fortbestehende Pananästhesie (Malleolus med. bds), fehlende ASR bds., reduzierte Hüftbeugung rechts und links (4+/5). Kein Druckschmerz der Oberschenkelmuskulatur.

Diagnostik:

Labor: Creatinkinase 11312 U/l, CK-MB 506 U/l, GOT 365 U/l, GPT 379 U/l, LDH 1042 U/l, Kreatinin 1,43 mg/dl. BSG 32mm/1h.

Myositis-Blot: negativ. HMG-CoA-Reduktase Antikörper mit 148 U/l erhöht (neg. < 20).

MRT-Oberschenkel links: Ausgedehnte diffuse langstreckige großflächige ödematöse Imbibierung der OS-Muskulatur bds. Vom Becken ausgehend bis in die Höhe des distalen Oberschenkelmittels unter Betonung der Adduktoren sowie geringer auch der dorsalen Muskelgruppen.

Neurologisch (extern): unauffälliges EMG-Muster.

Therapie:

Unverzögliches Absetzen der seit 2,5 Jahren bestehenden Atorvastatin-Therapie. Glucokortikoid-Therapie (initial 0,5 mg/Kg KG Prednisolon, reduzierte Dosis bei DM Typ 2). Je nach weiterem Verlauf ist eine immunmodulierende/steroidsparende Therapie (Methotrexat, Azathioprin oder Mycofenolatmofetil; ggf. Immunglobulin-Therapie, Rituximab) geplant.

Weiterer Verlauf:

Schnell rückläufige Creatinkinase, Transaminasen und LDH. Normalisierung der Nierenretentionsparameter. Leicht regrediente Gangstörung (bei begleitender Polyneuropathie). Wir stellten die Diagnose einer Statin-induzierten immunvermittelten (nekrotisierende) Myopathie (IMNM), charakterisiert durch HMG-CoA Reduktase Antikörper. Auf eine Muskelbiopsie wurde verzichtet. Eine MRT-Verlaufskontrolle ist geplant. Fazit: Statin-assoziierte Muskelsyndrome (SAMS) mit typischen Myalgien und Muskelschwäche sollten zum zügigen Absetzen einer Statin-Therapie führen. An die sehr seltene Statin-induzierte IMNM, in diesem Fall mit schleichend entwickelnder Klinik ohne Myalgien, ist bei erhöhter CK und Statintherapie immer zu denken, vor allem im Hinblick auf ein Absetzen der Statintherapie und zügige Therapieeinleitung.

Offenlegungserklärung:

Es liegen keine Interessenskonflikte vor.

Irreführende Dorsalgien

Olga Barbara Krammer¹, Martin Fleck^{1,2}

¹Asklepios Klinikum Bad Abbach, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Bad Abbach, Germany

²Universitätsklinikum Regensburg, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Regensburg, Germany

Vorgeschichte:

Ein 45-jähriger Patient stellte sich im Januar 2023 zur Abklärung von Dorsalgien bei positivem HLA-B27-Merkmal in unserer Ambulanz vor. An Vorerkrankungen ist eine chronische Hepatitis B-Infektion zu erwähnen. Eine orthopädische Abklärung blieb ohne wegweisende Befunde.

Leitsymptom bei Krankheitsmanifestation:

Der Patient berichtete von tiefsitzenden Rückenschmerzen mit entzündlichem Charakter seit 15 Jahren, sowie von einer Gangunsicherheit und mehreren Sturzereignissen. Zudem sei eine zunehmend verminderte Kraft im Bereich der Oberschenkelmuskulatur aufgetreten.

Diagnostik:

Klinisch zeigten sich keine geschwollenen Gelenke. Der Finger-Boden-Abstand lag bei 20 cm, der BASDAI wurde mit 4,7 bestimmt. Laborchemisch zeigten sich keine erhöhten Entzündungsparameter, die Immunologie war, bis auf das positive HLA-B27-Merkmal, unauffällig. Im durchgeführten MRT der LWS und ISG zeigten sich keine SpA-typischen entzündlichen bzw. strukturellen Veränderungen. Somit ergaben sich keine Hinweise auf eine Spondyloarthritis.

In der interdisziplinären Begutachtung der MR-Bildgebung war jedoch eine erhebliche Atrophie und Verfettung der Rumpfmuskulatur auffällig. Die CK war mit 751 IU/l und die CK-MB mit 32,6 IU/l leicht erhöht.

Der Patient wurde erneut in unsere Sprechstunde einbestellt. Wir ergänzten einen Myositisblot und ein MRT der Oberschenkel beidseits. Bei MR-graphischen Nachweis einer erheblichen Muskelverfettung und ödematösen Signalen in der T2-Wichtung, wurde der V.a. eine Myositis gestellt. Im Myositis-Blot zeigten sich grenzwertige Befunde für anti-Mi-2B- und anti-PI-12-Antikörper (jeweils einfach positiv), sodass wir uns zur Durchführung einer Muskelbiopsie des M. vastus lateralis rechts entschieden. Hier wurde ein ausgeprägtes neurogen-myopathisches Mischbild mit fibrolipomatösem Umbau, sowie auffälligen fuchsinophil umrandete Vakuolen, welche an „rimmed vacuoles“ erinnerten, eine MHC-I-Hochregulierung und fokale CD8+-Zellinfiltrate beschrieben. In der immunhistochemischen

Färbung ergab sich kein Anhalt auf eine Muskeldystrophie, myofibrilläre Myopathie, nekrotisierende Myopathie bzw. eine Amyloidmyopathie.

Bei neurogen-myopathischen Mischbild empfohlen wir eine ergänzende neurologische Mitbeurteilung und Abklärung. In dieser zeigte sich in der Bestimmung der Enzymaktivität der Alpha-Glukosidase ein deutlich erniedrigter Wert ($0,2 \mu\text{mol/l/h}$, Referenzwert $>2 \mu\text{mol/l/h}$). In der molekulargenetischen Analyse konnten zwei heterogene Mutationen des Alpha-Glukosidase-Gens (C-32-13AT>G und C.670C>T) nachgewiesen werden, die beide als pathogen und typisch für eine spätbeginnende Form (late-onset) eines Morbus Pompe beschrieben sind. Damit konnte die Diagnose eines Morbus Pompe gestellt werden.

Therapie:

Es wurde eine intravenöse Enzyersatztherapie mit Alglucosidase alfa in zweiwöchentlichen Abständen begonnen. Eine nächtliche intermittierende Beatmungstherapie, bei Zwerchfellparese und Abfall der FVC im Liegen, wurde etabliert. Ergänzend besteht eine Physiotherapie nach Bobath.

Weiterer Verlauf:

Unter Enzyersatztherapie, welche sich gut verträglich zeigt, kam es zu einer klinischen Besserung der Muskelschwäche.

Offenlegungserklärung: keine Interessenskonflikte.

Anhang:

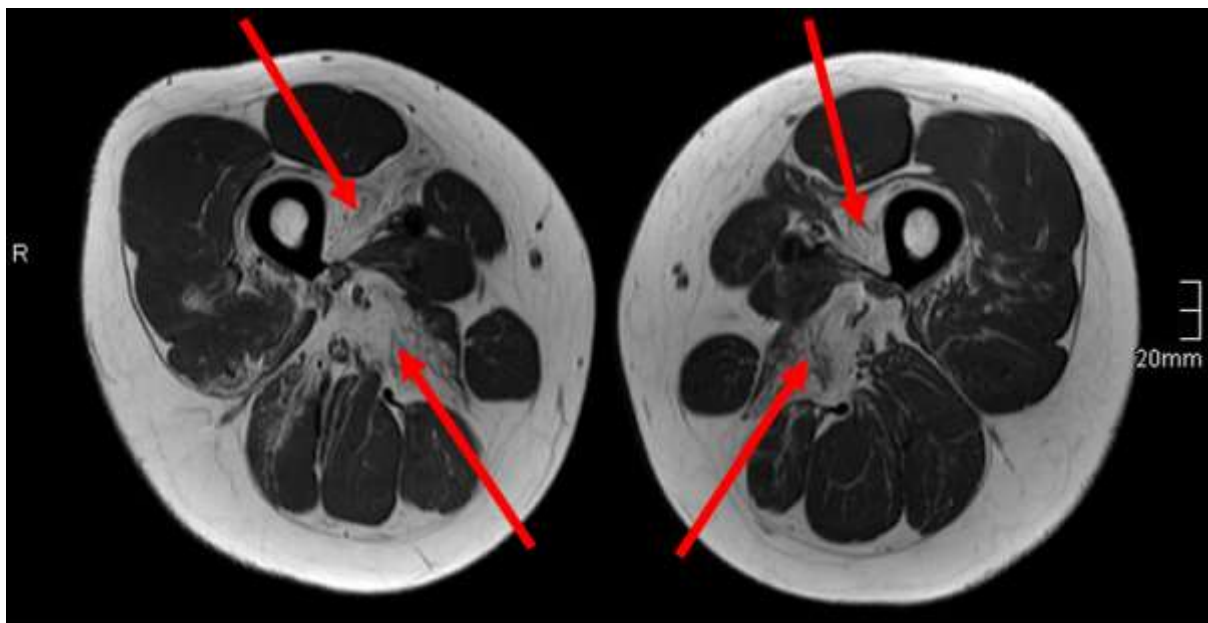


Abbildung 1: MRT-Oberschenkel beidseits (T1-Wichtung), Pfeile auf fettiger Degeneration

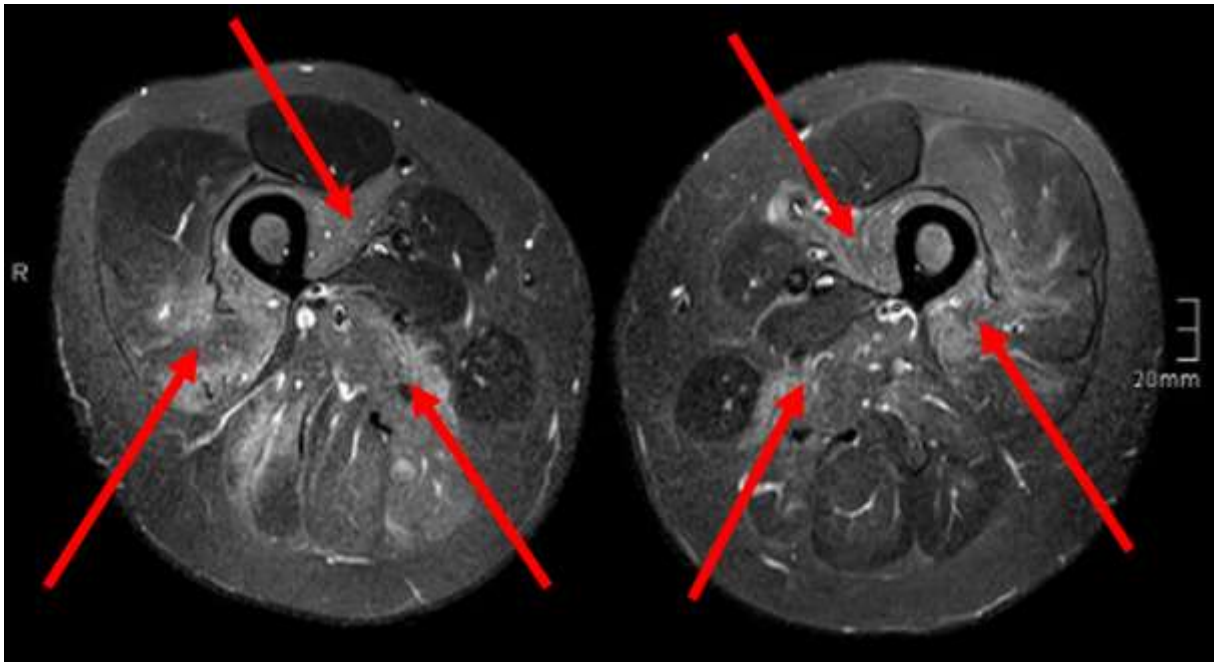


Abbildung 2: MRT-Oberschenkel beidseits (STIR-Sequenz), Pfeile auf ödematösen Signalen

Diagnostik & Bildgebung

DI.01

Zeigen pulmonal asymptomatische Patienten bei der Erstdiagnose einer entzündlich rheumatischen Erkrankung eine Lungenbeteiligung auf?

Tobias Hoffmann¹, Ulf K.M. Teichgräber², Bianca Lassen-Schmidt³, Diane Renz⁴, Luisa Benedict Brüheim¹, Martin Krämer², Peter Prof. Dr. Oelzner¹, Joachim Böttcher¹, Felix Güttler², Gunter Wolf¹, Alexander Pfeil¹

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, Germany

²Universitätsklinikum Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena, Germany

³Fraunhofer Institut für Digitale Medizin MEVIS, Bremen, Germany

⁴Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Arbeitsbereich Kinderradiologie, Hannover, Germany

Einleitung:

Die Interstitielle Lungenerkrankung (ILD) bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE) ist mit einer hohen Mortalität verbunden. Die pulmonalen Symptome variieren und pulmonal asymptomatische Patienten weisen möglicherweise eine ILD auf. Weitgehend besteht keine Datenlage, ob Unterschiede in der ILD zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten bestehen. Das Ziel der Studie ist mittels Lungenfunktionsuntersuchung (PFT) und künstliche Intelligenz (AI) basierender Quantifizierung der pulmonalen HRCT (AlpHRCT) die ILD zwischen symptomatischen und asymptomatischen Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose zu untersuchen.

Methoden:

Im Rahmen der Studie wurden HRCT-Datensätze und klinische Daten (einschließlich PFT) von 67 Patient*innen (22 Männer und 45 Frauen) mit Erstdiagnose einer ERE-ILD untersucht. Alle Patient*innen waren bezüglich einer immunsuppressiven Therapie naiv. Die HRCT-Datensätze wurden mittels AlpHRCT (SATORI, RACOON Lung Analysis Platform Version 1.8.0, Fraunhofer, MEVIS, Bremen, Deutschland) ausgewertet. Basierend auf der Symptomatik wurden die Patienten in eine symptomatische (n=53) und asymptomatische (n=14) Gruppen eingeteilt. Das AlpHRCT-Protokoll umfasste die Lungenvolumetrie sowie die Quantifizierung von Milchglastrübungen (GGO), Retikulationen, High-attenuated Volume (HAV), Honigwabenmuster und emphysematöse Veränderungen.

Ergebnisse:

25,4 % der Patienten zeigten keine pulmonalen Symptome bei der ERE-Erstdiagnose auf. Für die forcierte Vitalkapazität (symptomatische Patienten: 69,4% versus asymptomatische Patienten 86,1%) und totale Lungenkapazität (symptomatische Patienten: 74,5% versus asymptomatische Patienten

84,8%) konnte eine signifikante Erniedrigung für die symptomatischen Patienten nachgewiesen werden. Die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid war für beide Gruppen (symptomatische Patienten: 49,7% versus asymptomatische Patienten 60,0%) gleichsinnig reduziert. In Bezug auf die AlpqHRCT-Auswertung wurde bei symptomatischen Patienten (14,8%) ein signifikant höheres HAV im Vergleich zu asymptomatischen Patienten (8,9%) quantifiziert. Ein gleichsinniges Ergebnis wurde für Retikulationen (symptomatische Patienten 5,4% versus asymptomatische Patienten 1,4%) erhoben.

Schlussfolgerung:

Zusammenfassend kann anhand der Studie gezeigt werden, dass 25 % der Patienten mit Erstdiagnose einer ERE-ILD keine pulmonalen Symptome aufzeigen und bei pulmonal symptomatischen bzw. asymptomatischen Patienten eine gleichsinnige Erniedrigung der DLCO vorliegt. Weiterhin zeigen symptomatische Patienten eine stärkere Lungenbeteiligung gemessen mittels AlpqHRCT auf. Zusammenfassend ist die Früherkennung und das systematische Screening einer ILD bei asymptomatischen Patient*innen als klinisch essentiell einzustufen.

[⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT zur Untersuchung entzündlicher Prozesse bei Polymyalgia rheumatica

Simon Petzinna¹, Jim Küppers², Benedikt Schemmer², Claus-Jürgen Bauer¹, Markus Essler², Valentin Schäfer¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Sektion für Rheumatologie und klinische Immunologie, Medizinische Klinik III, Bonn, Germany

²Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Bonn, Germany

Einleitung:

Die Polymyalgia rheumatica (PMR) ist die häufigste entzündliche rheumatologische Erkrankung im höheren Lebensalter. Die Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET/CT) mit [¹⁸F]FDG kann eine erhöhte Aufnahme der Schulter- und Hüftgelenke nachweisen, zeigt jedoch eine geringe Spezifität für Inflammation. Neue Radiotracer wie [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9 könnten die Beurteilung von entzündlichen Veränderungen in der PMR verbessern. Sialic acid-binding immunoglobuline-like lectin-9 (Siglec-9) ist der Ligand des vascular adhesion protein 1 (VAP-1), eines endothelialen Adhäsionsmoleküls, das durch inflammatorische Stimuli an die Zelloberfläche verlagert wird. Unsere Studie untersucht erstmals die diagnostische Wertigkeit des [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT bei Patienten mit Polymyalgia rheumatica.

Methoden:

Patienten mit Schulter- und Beckengürtelschmerzen und Diagnose einer PMR wurden mittels [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT untersucht. Begleitend erfolgte eine klinische und laborchemische Evaluation. Mittels Pearson-Korrelationsanalyse wurden Zusammenhänge zwischen der relativen Traceraufnahme im Bereich von Schulter- und Beckengürtel und der Prednisolon-Dosierung sowie den C-reaktiven Protein (CRP)-Werten eruiert.

Ergebnisse:

In der prospektiven Analyse wurden acht Patienten mit PMR untersucht. Die [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT Bildgebung offenbarte eine verstärkte Tracerakkumulation im Schulter- und Beckengürtelbereich (Figure 1). Die Pearson-Korrelationsanalyse ergab eine signifikante negative Assoziation zwischen der Prednisoloneinnahme der letzten 7 Tage und dem Traceruptake in der Schulterregion ($r = -0,775$, $p = 0,024$), während kein signifikanter Zusammenhang zwischen Prednisoloneinnahme und Traceruptake in der Beckenregion ($r = -0,486$, $p = 0,222$), sowie zwischen CRP-Werten und Traceruptake in Schulter ($r = -0,516$, $p = 0,190$) und Becken ($r = 0,275$, $p = 0,510$)

festgestellt wurde. Nebenbefundlich zeigte sich bei der Hälfte der Patienten ein erhöhter Traceruptake der Aorta und Arteria subclavia, vereinbar mit einer Riesenzellerarteriitis (Tabelle 1).

Schlussfolgerung:

Diese Studie ist die erste Untersuchung, die die [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT Bildgebung bei der PMR evaluiert. Die erhöhte Tracerakkumulation in den von PMR betroffenen Regionen, sowie die Assoziation von Prednisoloneinnahme und vermindertem relativen Traceruptake, weist auf eine schnelle, therapieinduzierte, endotheliale Clearance von VAP-1 hin. Die zusätzliche Beobachtung eines erhöhten Traceruptakes in Projektion auf die Aorta und Arteria subclavia unterstreicht das Potenzial des [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9 Radiotracers nicht nur in der präzisen Identifizierung entzündlicher Prozesse bei PMR, sondern auch in der Abbildung einer möglichen konkordant auftretenden Riesenzellerarteriitis. Folglich könnte das [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT eine wertvolle Ergänzung im diagnostischen Algorithmus zur Darstellung aktiver Entzündungsprozesse bei PMR darstellen.

Tabellen/ Abbildungen:

| Patient | Alter (Jahre) | Geschlecht | Prednisolon in den letzten 7 Tagen (mg) | C-reaktives Protein (mg/l) | Schulter | Becken | Aorta | Arteria subclavia |
|---------|---------------|------------|---|----------------------------|----------|--------|-------|-------------------|
| 1 | 79,5 | Weiblich | 120 | 131,0 | 8,82 | 12,78 | 14,06 | 13,11 |
| 2 | 78,7 | Weiblich | 500 | 44,3 | 11,95 | 25,56 | 15,21 | 11,42 |
| 3 | 78,8 | Weiblich | 120 | 57,9 | 12,89 | 15,40 | 15,25 | 11,05 |
| 4 | 79,7 | Weiblich | 0 | 40,0 | 13,88 | 10,75 | 26,13 | 17,63 |
| 5 | 66,3 | Weiblich | 70 | 30,3 | 15,03 | 18,40 | 19,60 | 20,34 |
| 6 | 59,8 | Männlich | 0 | 31,8 | 19,42 | 16,28 | 16,22 | 14,68 |
| 7 | 61,6 | Männlich | 0 | 9,5 | 20,22 | 24,47 | 19,72 | 12,83 |
| 8 | 66,9 | Weiblich | 0 | 15,0 | 25,44 | 18,24 | 27,92 | 24,32 |

Tabelle 1: Relativer Traceruptake im [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT in der Schulter- und Beckenregion bei Patienten mit aktiver Polymyalgia rheumatica

Die Tabelle zeigt die klinischen und laborchemischen Daten von acht Patienten mit aktiver Polymyalgia rheumatica. Es werden das Alter der Patienten, das Geschlecht, die Dosis des verabreichten Prednisolons in den sieben Tagen vor den Scans, der C-reaktive Protein-Wert, sowie der relative Traceruptake im [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT in der Schulter, dem Becken, der Aorta und Arteria subclavia abgebildet. In der Pearson-Korrelationsanalyse zeigt sich eine signifikante, negative Assoziation zwischen der Prednisolon-Dosierung und dem Traceruptake in der Schulter ($r = -0,775$, $p = 0,024$).
Abkürzungen: mg: Milligramm, l: Liter

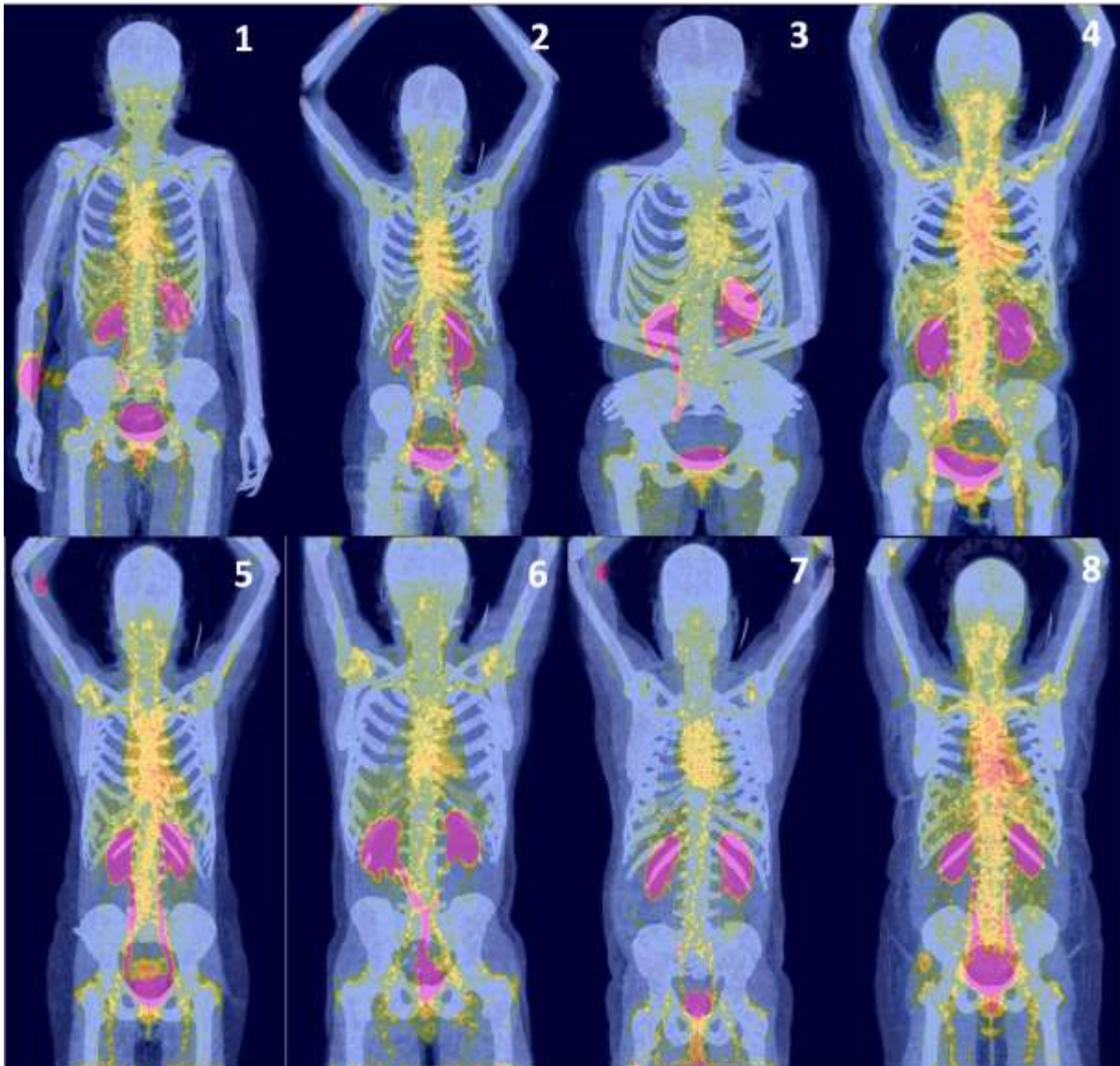


Abbildung 1: [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT bildgebende Befunde bei Patienten mit aktiver Polymyalgia rheumatica

Die Abbildung illustriert die [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT Ergebnisse von acht Patienten mit aktiver Polymyalgia rheumatica. Es zeigen sich von 1-8 zunehmende Traceruptakes in der Schulter- und der Beckengürtelregion. Abkürzungen: Nr. 1-8 entsprechen den Patientennummern aus Tabelle 1.

DI.03

Shear-Wave-Elastografie der Muskulatur bei Systemischer Sklerodermie und Idiopathischen Inflammatorischen Myositiden.

Julia Katharina Humpf¹, Jan Rademacher¹, Stefanie Glaubitz², Rachel Zeng², Jana Zschüntzsch², Peter Korsten^{1,3}

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Germany

²Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Neurologie, Göttingen, Germany

³St. Josef Stift, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Sendenhorst, Germany

Einleitung:

Neben Idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM) kann sich auch die Systemische Sklerodermie an der Skelettmuskulatur manifestieren (1, 2). Als etabliertes bildgebendes Verfahren steht bislang die Magnetresonanztomografie zur Verfügung. Die Shear-Wave-Elastografie (SWE) ist eine Ultraschall-basierte Untersuchung, die mittels akustischer Scherwellen die Steifigkeit verschiedener Gewebe bettseitig objektivieren kann (3). In kleinen und heterogenen Studienkollektiven wurde gezeigt, dass sich die Muskelsteifigkeit bei verschiedenen Formen der IIM und auch bei Patient:innen mit SSc im Vergleich zu Gesunden unterscheidet (4-6). In dieser Studie wurde die Muskel-SWE zwischen einzelnen Subtypen der IIM/SSc und im Vergleich zu Gesunden untersucht.

Methoden:

In einer prospektiven Beobachtungsstudie wird die Muskelsteifigkeit mittels SWE bei Patient:innen mit SSc (n=30) und IIM (n=30) im Vergleich zu Gesunden (Healthy Controls, HC, n=20) gemessen. Demografische, klinische und laborchemische Parameter werden erhoben. Im Transversalschnitt wurde die Scherwellengeschwindigkeit (shear-wave elastography, SWE) am M. biceps brachii (MBB), M. deltoideus (MD), M. vastus lateralis (MVL) und M. biceps femoris (MBF) mit einem 15 MHz-Linear-schallkopf an einem Ultraschallgerät (General Electrics Loqic E10) mit standardisiertem Preset für die Myosonografie untersucht.

Ergebnisse:

In der vorläufigen Auswertung wurden 12 HC (34 [30-60] Jahre, w:m = 7:4), 18 Patient:innen mit IIM (63 [32-79] Jahre, w:m = 10:8) und 17 Patient:innen mit SSc (56 [33-71] Jahre, w:m = 14:3) untersucht. Innerhalb der drei Gruppen zeigten sich keine SWE-Unterschiede im Seitenvergleich der einzelnen vier Muskeln. Die Korrelation zwischen einzelnen Muskeln und im Seitenvergleich war gering bis moderat (Abbildung 1). Im Vergleich zwischen den Muskeln wies der MD mit 2,13 m/s in allen Gruppen die höchste Steifigkeit auf (jeweils $p \leq 0.0077$). Nur bei HC wies der MBF (1,74 m/s) höhere Werte auf als

MBB (1,47 m/s) und MVL (1,36 m/s; jeweils $p \leq 0.013$, s. Abbildung 1). Die höchste Muskelsteifigkeit fand sich im MD bei SSc, dies war mit einer Differenz zu IIM von 0,11 m/s und zu HC mit 0,21 m/s jedoch nicht signifikant ($p = 0,97$ bzw. $p = 0,27$). Auch bei den Vergleichen der anderen Muskelgruppen fanden sich keine signifikanten Differenzen (Abbildung 2).

Schlussfolgerung:

Nach den vorläufigen Ergebnissen scheint sich das Vorliegen einer IIM oder SSc nicht auf die Scherwellengeschwindigkeit in der Muskulatur auszuwirken. Weitere Studienergebnisse unter Betrachtung des gesamten Kollektivs bleiben abzuwarten. Insbesondere muss hier noch differenziert werden zwischen Erstdiagnose vs. Verlaufsbeobachtung, Krankheitsdauer, sowie ggf. Folgezuständen wie Muskelatrophie unter Berücksichtigung der B-Bild Sonografie.

Quellenangaben:

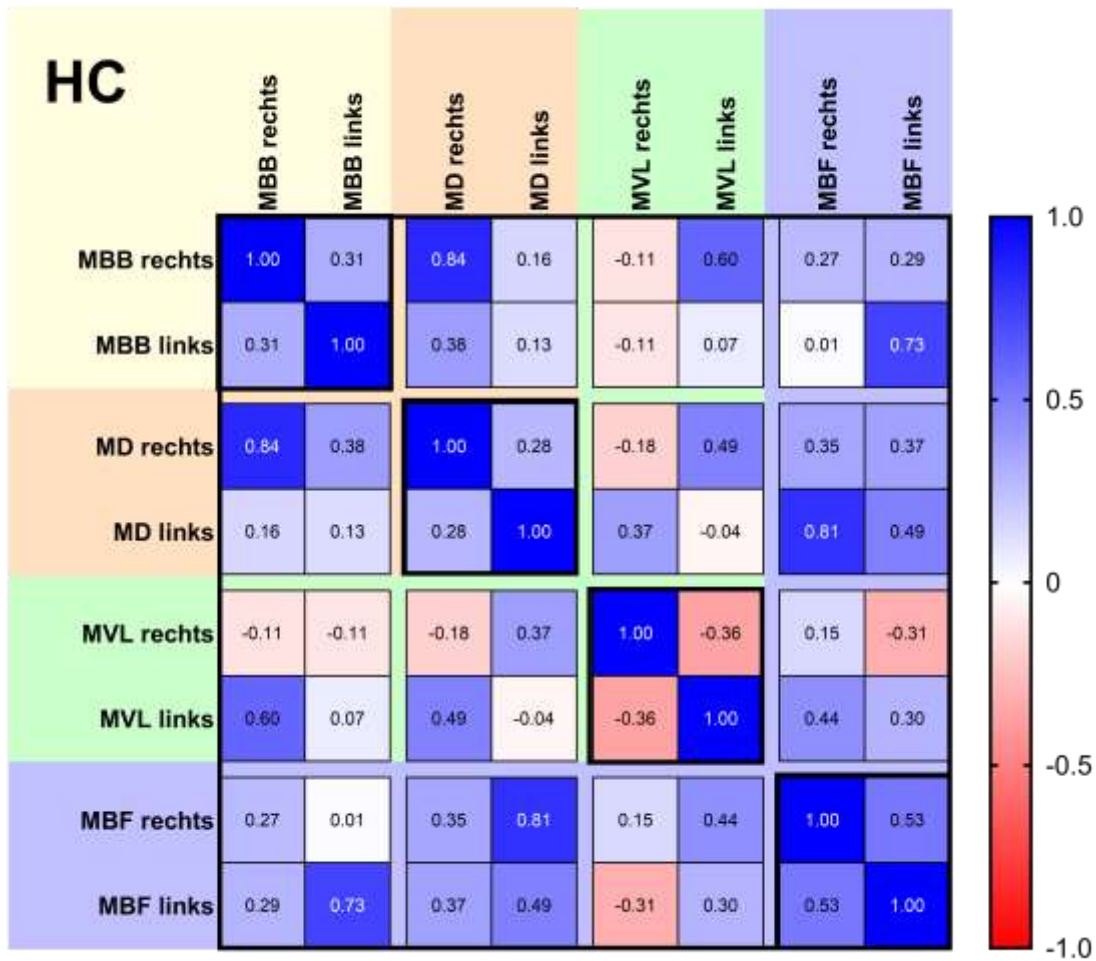
1. Denton CP, Khanna D (2017): Systemic sclerosis. *Lancet* 390, 1685–1699
2. Lundberg, I.E., Fujimoto, M., Vencovsky, J. et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers* 7, 86 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00321-x>
3. Taljanovic MS, Gimber LH, Becker GW, Latt LD, Klauser AS, Melville DM, et al. Shear-Wave Elastography: Basic Physics and Musculoskeletal Applications. *RadioGraphics*. 2017 May 1;37(3):855–70.
4. Alfuraih AM, O'Connor P, Tan AL, Hensor EMA, Ladas A, Emery P, Wakefield RJ (2019): Muscle shear wave elastography in idiopathic inflammatory myopathies: a case-control study with MRI correlation. *Skeletal Radiol* 48, 1209–1219
5. Bachasson D, Dubois GJR, Allenbach Y, Benveniste O, Hogrel J-Y (2018): Muscle Shear Wave Elastography in Inclusion Body Myositis: Feasibility, Reliability and Relationships with Muscle Impairments. *Ultrasound Med Biol* 44, 1423–1432
6. Kolb M, Peisen F, Ekert K, Xenitidis T, Fritz J, Ioanoviciu SD, Henes J, Horger M (2021a): Shear Wave Elastography for Assessment of Muscular Abnormalities Related to Systemic Sclerosis. *Academic Radiology* 28, 1118–1124

Offenlegungserklärung:

Die Autoren geben keine Interessenskonflikte an.

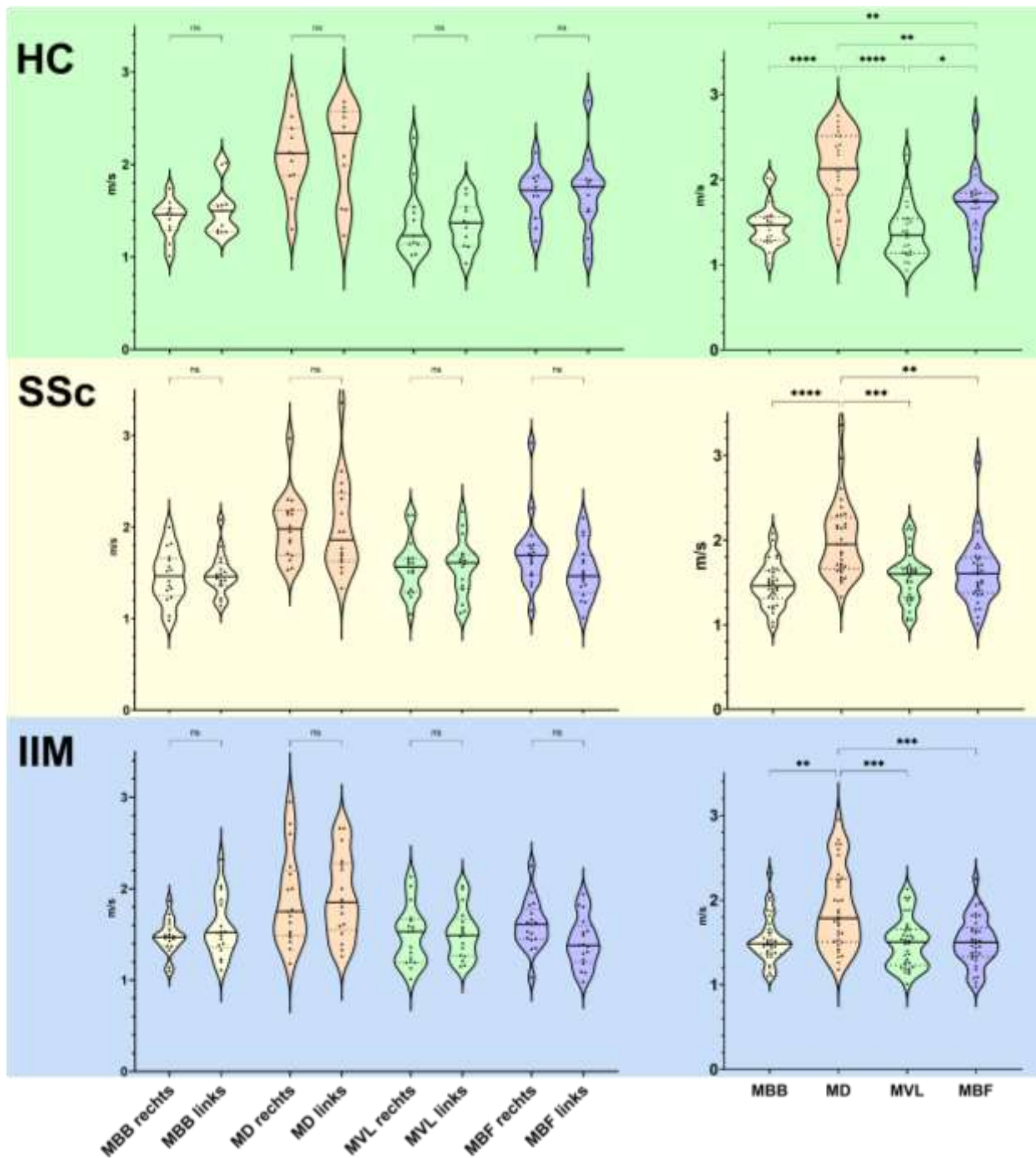
Abbildungen

1: Korrelation zwischen den einzelnen Muskelgruppen bei HC.



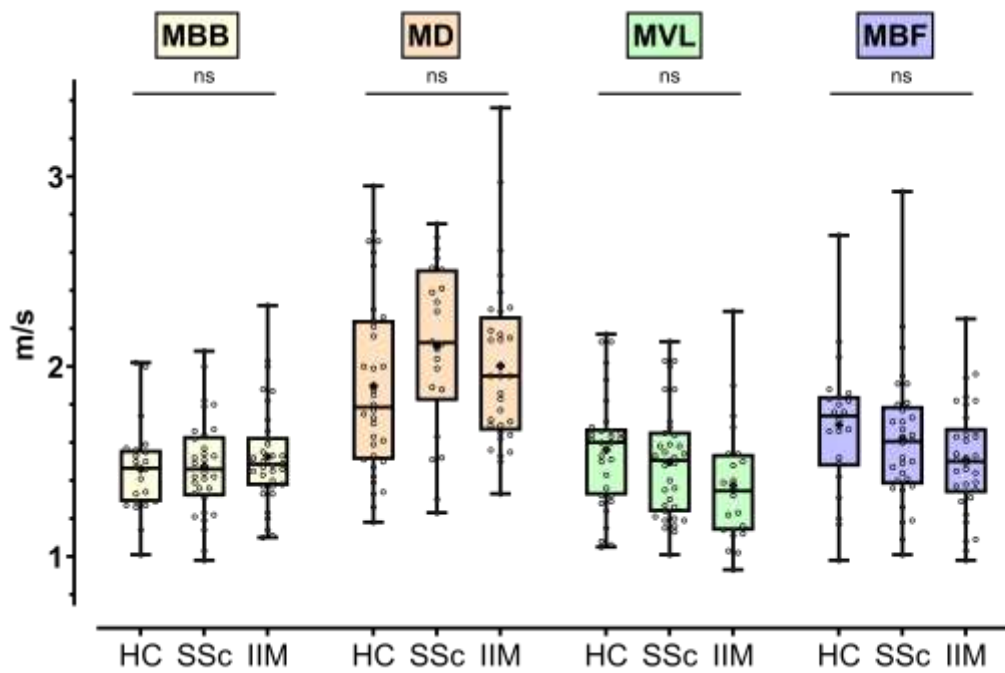
Abkürzungen: HC, healthy controls; MBB, M. biceps brachii; MBF, M. biceps femoris; MD, M. deltoideus; MVL, M. vastus lateralis.

2: SWV-Intragruppenvergleiche



Abkürzungen: HC, healthy controls; IIM, idiopathische inflammatorische Myopathie; MBB, M. biceps brachii; MBF, M. biceps femoris; MD, M. deltoideus; MVL, M. vastus lateralis; SSc, Systemische Sklerose.

3: SWV-Gruppenvergleiche der Muskelgruppen HC vs. SSc vs. IIM



Abkürzungen: HC, healthy controls; IIM, idiopathische inflammatorische Myopathie; MBB, M. biceps brachii; MBF, M. biceps femoris; MD, M. deltoideus; MVL, M. vastus lateralis; SSc, Systemische Sklerose.

[⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT zur Darstellung vaskulärer Entzündungen bei Riesenzellerteriitis

Simon Petzinna¹, Jim Küppers², Benedikt Schemmer², Anna Kernder³, Claus-Jürgen Bauer¹, Pantelis Karakostas¹, Anja Winklbauer¹, Markus Essler², Valentin Schäfer¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Sektion für Rheumatologie und klinische Immunologie, Medizinische Klinik III, Bonn, Germany

²Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Bonn, Germany

³Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie und Hiller Forschungszentrum Rheumatologie, Düsseldorf, Germany

Einleitung:

Die Erfassung der Krankheitsaktivität bei Riesenzellerteriitis (RZA) ist aufgrund unspezifischer Symptomatik sowie begrenzter Aussagekraft konventioneller Bildgebung und laborchemischer Biomarker herausfordernd. Insbesondere bei aortaler Beteiligung hat sich die Positronenemissionstomographie-Computertomographie (PET/CT) mit [¹⁸F]FDG als nützlich erwiesen. Jedoch hat [¹⁸F]FDG eine geringe Spezifität für die Identifikation entzündlicher Aktivität. Der Radiotracer [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9 könnte die Beurteilung der RZA durch seine theoretisch höhere Spezifität verbessern. Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin-9 (Siglec-9) ist der Leukozytenligand des vascular adhesion protein 1 (VAP-1), ein endotheliales Adhäsionsmolekül, welches durch inflammatorische Stimuli an die Endotheloberfläche verlagert wird. Unsere Studie untersucht erstmalig die diagnostische Wertigkeit des [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CTs bei RZA-Patienten mit Rezidiven.

Methoden:

Patienten mit aktiver RZA wurden mittels [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT untersucht. Begleitend wurden eine klinische und laborchemische Beurteilung, eine vaskuläre Ultraschalluntersuchung (Arteria temporalis superficialis, subclavia, axillaris) sowie eine Magnetresonanztomographie der Aorta durchgeführt. Assoziationen zwischen dem relativen Traceruptake in der Aorta bzw. Arteria subclavia und der Prednisoloneinnahme in den letzten 7 Tagen, sowie den C-reaktiven Protein (CRP)-Werten wurden mittels Pearson-Korrelationsanalyse analysiert.

Ergebnisse:

In dieser prospektiven Studie wurden acht RZA-Patienten mit Rezidiv eingeschlossen. Das [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT zeigte eine patientenspezifische, lokalisierte, erhöhte Tracerakkumulation in der Aorta und Arteria subclavia. Die Pearson-Korrelationsanalyse offenbarte eine signifikante negative

Assoziation zwischen Prednisoloneinnahme und Traceruptake in der Aorta ($r = -0,73$, $p = 0,038$), sowie in der Arteria subclavia ($r = -0,77$, $p = 0,027$). Es stellte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen CRP-Werten und Traceruptake der Aorta ($r = 0,22$, $p = 0,598$) bzw. Arteria subclavia ($r = 0,44$, $p = 0,273$) dar.

Schlussfolgerung:

Diese Studie untersucht den diagnostischen Nutzen der $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DO}3\text{TA-Siglec-9-PET/CT}$ Bildgebung zur Beurteilung der RZA. Es zeigte sich eine erhöhte Tracerakkumulation in verschiedenen Segmenten der Aorta und Arteria subclavia. Interessanterweise korrespondieren diese Befunde teilweise nicht mit Ergebnissen der konventionellen Bildgebung. Die Assoziation zwischen Prednisoloneinnahme in den letzten 7 Tagen und reduziertem, relativem Traceruptake im Bereich von Aorta und Arteria subclavia deutet auf eine rasche, therapiebedingte endotheliale Elimination von VAP-1 hin, was das diagnostische Potenzial des Radiotracers $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DO}3\text{TA-Siglec-9}$ zur präzisen Erkennung und Lokalisation akuter vaskulärer Entzündungen in der RZA unterstreicht. Damit könnte das $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DO}3\text{TA-Siglec-9-PET/CT}$ einen Wendepunkt in der Diagnostik und Therapie von RZA darstellen.

Tabellen/ Abbildungen:

| Patient | Alter (Jahre) | Geschlecht | Prednisolondosis, letzte 7 Tage (mg) | C-reaktives Protein (mg/l) | Aorta | Arteria subclavia |
|---------|---------------|------------|--------------------------------------|----------------------------|-------|-------------------|
| 1 | 75,4 | Männlich | 140 | 11,2 | 16,01 | 11,71 |
| 2 | 91,0 | Männlich | 42 | 8,7 | 19,55 | 12,21 |
| 3 | 68,2 | Weiblich | 7 | 114,6 | 23,90 | 18,24 |
| 4 | 55,9 | Weiblich | 70 | 6,1 | 24,63 | 15,92 |
| 5 | 75,8 | Weiblich | 0 | 23,0 | 25,06 | 19,46 |
| 6 | 79,7 | Weiblich | 0 | 40,0 | 26,13 | 17,63 |
| 7 | 82,6 | Männlich | 35 | 32,2 | 29,04 | 19,68 |
| 8 | 68,9 | Weiblich | 0 | 33,6 | 30,74 | 18,77 |

Tabelle 1: Relativer Traceruptake im $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DO}3\text{TA-Siglec-9-PET/CT}$ in der Aorta und Arteria subclavia bei Patienten mit Riesenzelleriitis im Relapse

Die Tabelle zeigt die klinischen und laborchemischen Daten von acht Patienten mit aktiver Riesenzelleriitis. Dargestellt sind das Alter der Patienten, das Geschlecht, die verabreichte Prednisolondosis in den letzten 7 Tagen bis zum Zeitpunkt des Scans, der C-reaktive Protein-Wert, sowie der relative Traceruptake im $[^{68}\text{Ga}]\text{Ga-DO}3\text{TA-Siglec-9-PET/CT}$ in der Aorta und Arteria subclavia. In der Pearson-Korrelationsanalyse zeigt sich eine signifikante, negative Assoziation zwischen der Prednisolon-Dosierung und dem Traceruptake in der Aorta ($r = -0,796$, $p = 0,018$), sowie Arteria subclavia ($r = -0,77$, $p = 0,027$). Abkürzungen: mg: Milligramm, l: Liter

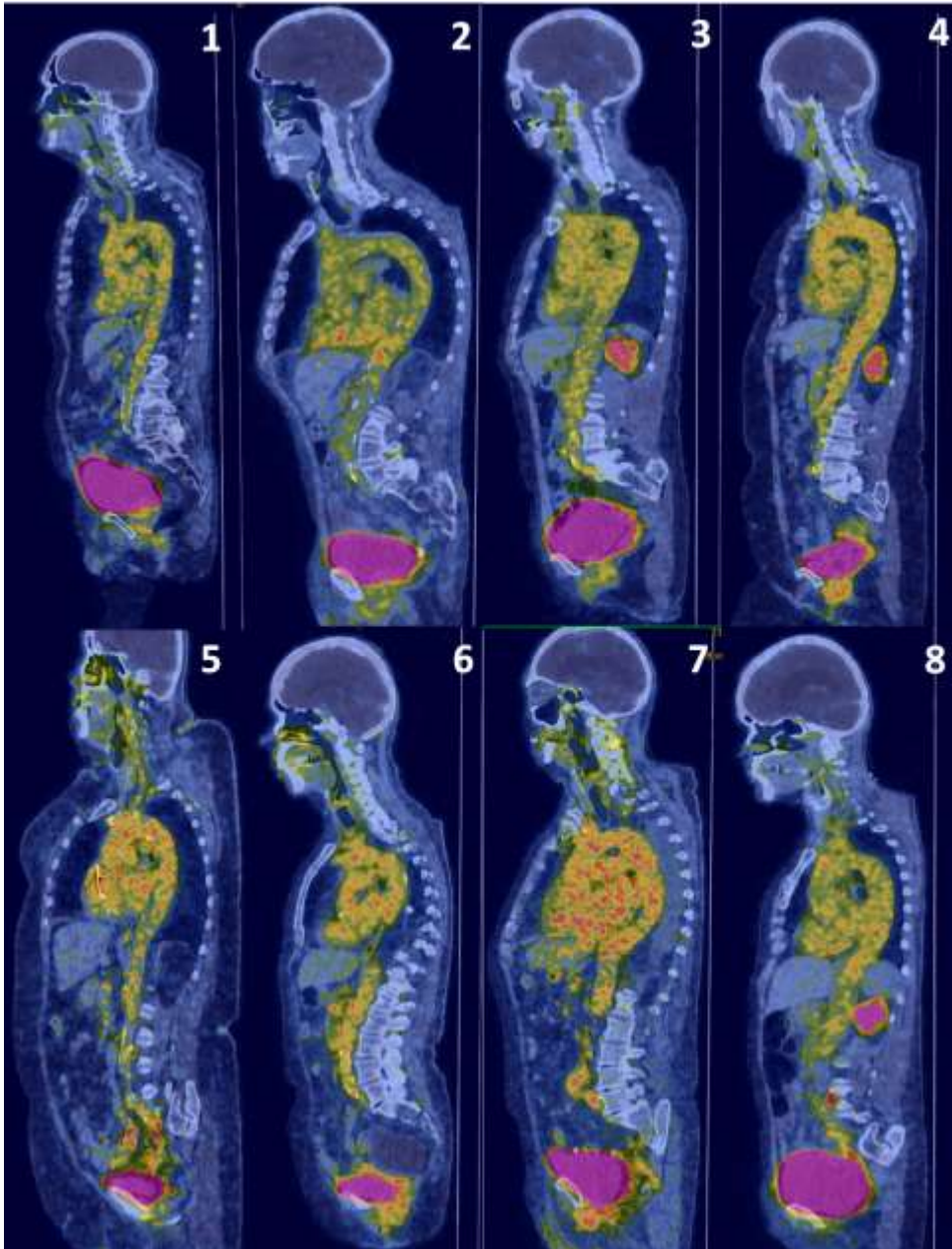


Abbildung 1: [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT bildgebende Befunde bei Patienten mit aktiver Riesenzelleriitis

Die Abbildung illustriert die [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-Siglec-9-PET/CT Ergebnisse von acht Patienten mit Riesenzelleriitis während rezidivierender Krankheitsaktivität. Es zeigen sich patientenspezifische, von 1-8 zunehmende Traceruptakes, in der Aorta und der Arteria subclavia. Abkürzungen: Nr. 1-8 entsprechen den Patientennummern aus Tabelle 1

DI.05

Optimierung des differentialdiagnostischen Prozesses rheumatischer Erkrankungen mittels Fluoreszenzbildgebung (FOI)

Nele Stumper¹, Jörn Berger², Egbert Gedat², Paula Hoff¹, Gabriela Schmittat¹, Gerd-Rüdiger Burmester¹, Gerhard Krönke¹, Marina Backhaus³, Sarah Ohrndorf¹

¹Charité Campus Mitte, Med. Klinik mit SP Rheumatologie und Klin. Immunologie, Berlin

²Xiralite GmbH, Berlin

³Parkklinik-Weißensee, Innere Medizin - Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin

Einleitung:

Die richtige und schnellstmögliche Diagnose einer rheumatischen Gelenkerkrankung ist für die weitere Therapieentscheidung ausgesprochen wichtig. Eine frühzeitige Diagnosestellung und schnelle Therapieeinleitung verlangsamt deutlich das Fortschreiten und verbessert dadurch das Outcome entzündlich-rheumatischer Erkrankungen [1-3]. Verschiedene rheumatische Erkrankungen zeigen charakteristische Muster und Merkmale in der fluoreszenzoptischen Bildgebung (FOI) [4,5]. Wir haben einen Atlas von charakteristischen Bildmerkmalen in der FOI hinsichtlich ihrer Fähigkeit, verschiedene rheumatologische Gelenkerkrankungen, wie rheumatoide Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PsA), Kollagenosen (CTD) und Osteoarthritis (OA) voneinander zu unterscheiden, getestet. Das Ziel war es, die Differentialdiagnostik rheumatischer Erkrankungen mit Befall der Hände durch einen zweistufigen Prozess zu vereinfachen.

Methoden:

FOI-Bilder von Patienten mit RA, PsA, CTD und OA wurden von zwei für die Diagnose verblindeten und gegeneinander kalibrierten ‚Readern‘ unter Verwendung des Prima-Vista-Modus (PVM) und des 5-Phasen-Modells analysiert. Sechszwanzig verschiedene Merkmale [4, 5] wurden zuvor definiert und alle Bilder wurden nach diesen Merkmalen bewertet. Die Häufigkeit der Merkmale bei jedem Patienten und in jeder Phase (PVM, 5-Phasen-Modell) wurde gezählt und anhand einer Kontingenztabelle und gängiger Formeln statistisch ausgewertet: χ^2 , Diagnostische Odds Ratio (DOR), Sensitivität (TPR), Spezifität (TNR), positiver prädiktiver Wert (PPV) und negativer prädiktiver Wert (NPV). In einem ersten Schritt wurde die OA als nicht-entzündliche Erkrankung von den anderen drei Erkrankungen (RA, PsA, CTD) aussortiert, nachfolgend wurden RA, PsA und CTD voneinander unterschieden.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 438 Patienten (N=117 RA Patienten; Durchschnittsalter 54,4; Standardabweichung (SD) 12,5; Median 54,3; Interquartilsabstand

[https://de.wikipedia.org/wiki/Interquartilsabstand_\(deskriptive_Statistik\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Interquartilsabstand_(deskriptive_Statistik)) (IQR) 46,7 bis 61,8), PsA (N=110; 49,9; 11,2; 49,3; 42,9 bis 57,1) und CTD (N=121; 52,2; 15,6; 52,4; 41,4 bis 62,8) OA (N=90; 62,4; 9,8; 63,0; 57,5 bis 67,5) eingeschlossen. In einem ersten Schritt lässt sich die OA von den anderen Erkrankungen durch die 5 Merkmale M, K, r, R und U ausschließen (**Tabelle 1**). In einem zweiten Schritt werden die anderen drei Erkrankungen voneinander unterschieden: durch 5 Merkmale für PsA und CTD vs. RA, 10 Merkmale für RA und CTD vs. PsA, und 3 Merkmale für RA und PsA vs. CTD (**Tabelle 2-4**).

FOI-Bildbeispiele verschiedener Features sind in der **Abbildung** zu sehen.

Schlussfolgerung:

Charakteristische FOI-Merkmale können bei der Unterscheidung typischer rheumatischer Erkrankungen der Hände hilfreich sein. Zukünftig könnte damit der frühe Diagnoseprozess weiter beschleunigt und verbessert werden, was insbesondere in der Früharthritissprechstunde von Bedeutung ist.

Tabelle 1: Andere Erkrankungen (RA, PsA, CTD) – OA

| Andere-OA | | | | | | | |
|-----------|-------|----------------|------|------|------|------|------|
| Merkmal | Phase | X ² | DOR | TPR | TNR | PPV | NPV |
| R | 3 | 12,0 | 8,24 | 0,08 | 0,99 | 0,97 | 0,22 |
| M | 1 | 19,1 | 3,50 | 0,21 | 0,93 | 0,92 | 0,23 |
| K | 1 | 3,96 | 2,34 | 0,07 | 0,97 | 0,90 | 0,21 |
| r | 1 | 8,97 | 2,82 | 0,13 | 0,95 | 0,91 | 0,22 |
| MvK | 1 | 22,4 | 3,37 | 0,26 | 0,91 | 0,91 | 0,24 |
| R | 2 | 9,35 | 3,03 | 0,12 | 0,96 | 0,91 | 0,22 |
| r | 2 | 8,65 | 4,15 | 0,09 | 0,98 | 0,94 | 0,22 |
| U | 4 | 8,10 | 2,49 | 0,14 | 0,94 | 0,90 | 0,22 |
| M | 4 | 8,16 | 2,59 | 0,13 | 0,94 | 0,90 | 0,22 |
| U | 5 | 7,75 | 2,94 | 0,11 | 0,96 | 0,91 | 0,22 |

Tabelle 2: PsA und CTD – RA

| PSA und CTD – RA | | | | | | | |
|------------------|-------|----------------|------|------|------|------|------|
| Merkmal | Phase | X ² | DOR | TPR | TNR | PPV | NPV |
| A | 3 | 14,0 | 16,8 | 0,07 | 1,00 | 0,97 | 0,35 |
| W | 1 | 16,1 | 2,38 | 0,27 | 0,87 | 0,80 | 0,37 |
| U | 2 | 5,41 | 2,46 | 0,08 | 0,97 | 0,82 | 0,35 |
| B | 3 | 9,79 | 2,33 | 0,16 | 0,92 | 0,81 | 0,36 |
| T | 3 | 8,31 | 2,44 | 0,13 | 0,94 | 0,82 | 0,35 |

Tabelle 3: RA und CTD – PsA

| | | RA und CTD - PsA | | | | | |
|---------|-------|------------------|------|------|------|------|------|
| Merkmal | Phase | X2 | DOR | TPR | TNR | PPV | NPV |
| D | 1 | 7,22 | 9,61 | 0,04 | 1,00 | 0,95 | 0,32 |
| P | 1 | 17,5 | 5,85 | 0,12 | 0,98 | 0,92 | 0,34 |
| D | 2 | 7,58 | 2,69 | 0,10 | 0,96 | 0,84 | 0,33 |
| r | 2 | 4,09 | 1,94 | 0,10 | 0,95 | 0,80 | 0,33 |
| B | 3 | 19,4 | 3,95 | 0,17 | 0,95 | 0,88 | 0,35 |
| X | 3 | 10,1 | 2,27 | 0,18 | 0,91 | 0,81 | 0,34 |
| A | 3 | 3,96 | 2,59 | 0,06 | 0,98 | 0,84 | 0,32 |
| O | 3 | 12,4 | 2,21 | 0,24 | 0,87 | 0,81 | 0,35 |
| C | 3 | 15,6 | 2,42 | 0,26 | 0,87 | 0,82 | 0,35 |
| d | 3 | 19,3 | 2,75 | 0,26 | 0,89 | 0,83 | 0,36 |
| U | 4 | 10,3 | 2,41 | 0,17 | 0,92 | 0,82 | 0,34 |
| U | 5 | 7,55 | 2,34 | 0,13 | 0,94 | 0,82 | 0,33 |

Tabelle 4: RA und PsA - CTD

| Feature | Phase | X2 | DOR | TPR | TNR | PPV | NPV |
|---------|-------|------|------|------|------|------|------|
| K | 1 | 7,56 | 2,71 | 0,09 | 0,96 | 0,83 | 0,36 |
| M | 4 | 10,8 | 2,42 | 0,16 | 0,93 | 0,80 | 0,37 |
| @ | 5 | 17,5 | 2,72 | 0,22 | 0,90 | 0,81 | 0,38 |
| M | 5 | 9,61 | 2,53 | 0,13 | 0,94 | 0,81 | 0,37 |

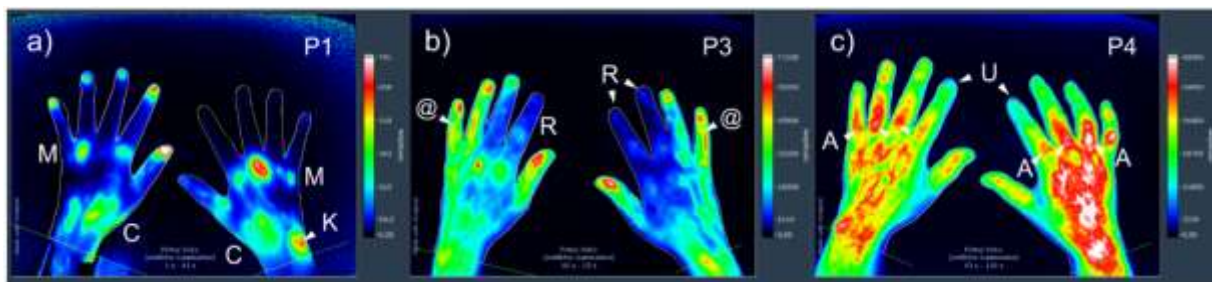


Abbildung: a) Patient mit RA mit den Merkmalen M, C und K in Phase 1, b) Patient mit CTD (systemischer Lupus erythematoses, SLE) mit den Merkmalen R, @ und anderen Merkmalen in Phase 3, und c) die Merkmale U und A neben anderen Merkmalen bei einem Patienten mit CTD (systemische Sklerose, SSc) in Phase 4.

Quellenangaben:

- 1 Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis 2023;82:3–18.
- 2 Smolen JS, et al. Ann Rheum Dis. 2018 Jan;77(1):3-17.
- 3 Md Yusof MY, et al. Rheumatol Adv Pract. 2022;6(1):rkab106.
- 4 Gedat E, et al. Diagnostics (Basel). 2022 Jul 22;12(8):1775.
- 5 Rothe F, et al. Front Med (Lausanne). 2023 Aug 21;10:1228833.

Offenlegungserklärung:

Jörn Berger und Egbert Gedat sind Mitarbeiter bei Xiralite GmbH, Berlin. Es bestehen keine weiteren potentiellen Interessenskonflikte.

Diagnostische Wertigkeit eines neuen Markers der hochauflösenden Infrarot-Thermografie bei PatientInnen mit Arthritis. Ein Vergleich mit Arthrosonographie.

Konstantinos Triantafyllias^{1,2}, Marina Clasen¹, Michele de Blasi¹, Manfred Berres³, Eleftherios Nikolodimos¹, Andreas Schwarting^{1,2}

¹Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, Bad Kreuznach

²Johannes Gutenberg Universitätsmedizin Mainz, Rheumatologie und klinische Immunologie, Mainz

³University of Applied Science Koblenz, Germany, Statistician Department of Mathematics and Technology, Koblenz

Einleitung:

Ein präzises Arthritis-Monitoring ist entscheidend für Entzündungskontrolle und langfristige Outcomes (1, 2). Herkömmliche Scores wie DAS28 könnten subklinische Entzündungen unterschätzen. Die Arthrosonographie bietet höhere Sensitivität, kann jedoch zeitaufwendig sein, insbesondere bei der Untersuchung und dem Scoring multipler Gelenke (3, 4). Probleme mit veralteten Kameras und den Effekten der Umgebungstemperatur beeinträchtigten bisher die medizinische Infrarot-Thermografie. Fortschritte ermöglichen nun die Erkennung minimaler Temperaturänderungen und vereinfachen die Berechnung neuer thermografischer Indizes zur Arthritisdiagnose (Abb. 1).

Das Ziel dieser Studie war es, die Wertigkeit eines neuen hochauflösenden (HR) thermografischen Marker bei der Erkennung von Gelenkentzündungen im Vergleich zum Goldstandard, dem Gelenkulterschall (US), zu untersuchen und thermografische Cut-off-Werte für die Arthritisaktivität zu bestimmen.

Methoden:

HR-Infrarot-Thermografien wurden bei PatientInnen mit Arthritiden und gesunden Kontrollen durchgeführt. Darüberhinaus wurden die PatientInnen klinisch und mittels Gelenk-US [Power-Doppler (PDUS) & Greyscale (GSUS)] untersucht. Spezifische "regions-of-interest" (ROIs) wurden für jedes Gelenk definiert, und die absoluten Temperaturwerte innerhalb dieser ROIs dokumentiert. Die heißesten Bereiche ("Hotspots") wurden mithilfe eines Clustering-Algorithmus identifiziert, und die Hotspot/ROI-Verhältnis (HRR)-Werte berechnet. Anschließend wurden die HRR der PatientInnengelenke mit unterschiedlichen Graden der Hypervaskularisation (PDUS I°-III°) miteinander, sowie mit PDUS 0°-Kontrollgelenken verglichen. Die diagnostische Leistung der HRR wurde mittels Receiver-Operating-Characteristics getestet.

Ergebnisse:

360 Gelenke von 75 ArthritispatientInnen und 1808 Gelenke von 70 KontrollprobandInnen wurden thermografisch untersucht. Die HRR zeigte statistisch signifikante Unterschiede zwischen allen vier PatientInnengelenkgruppen (PDUS I°-III° vs. PDUS 0° bzw. vs. gesunde ProbandInnen; alle $p < 0,01$) und in den meisten Fällen zwischen PatientInnengelenken mit unterschiedlichen Graden der Hypervaskularisation (PDUS I°-III°; $p < 0,05$). Unter Verwendung des Gelenk-US als Referenz wurde die beste Leistung der HRR auf Ebene der Handgelenke mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,91 (95%CI: 0,84-0,98; Sensitivität 83%, Spezifität 88%) festgestellt. Die diagnostische Leistung für alle großen Gelenke war ebenfalls ausgezeichnet [AUC: 0,87 (95%CI: 0,799-0,938; Sensitivität 82%, Spezifität 88%)].

Schlussfolgerung:

Unseres Wissens ist dies die erste Studie, in der die HRR als thermographischer Marker verwendet wird. HRR zeigte eine ausgezeichnete Leistung bei der Unterscheidung von Gelenken mit US-entzündlicher Aktivität von nicht entzündeten Gelenken. Darüberhinaus konnte HRR zwischen Gelenken mit verschiedenen PDUS-Graden der Hypervaskularisation unterscheiden, was HRR zu einem vielversprechenden Instrument zur Unterstützung der Überwachung der Krankheitsaktivität macht.

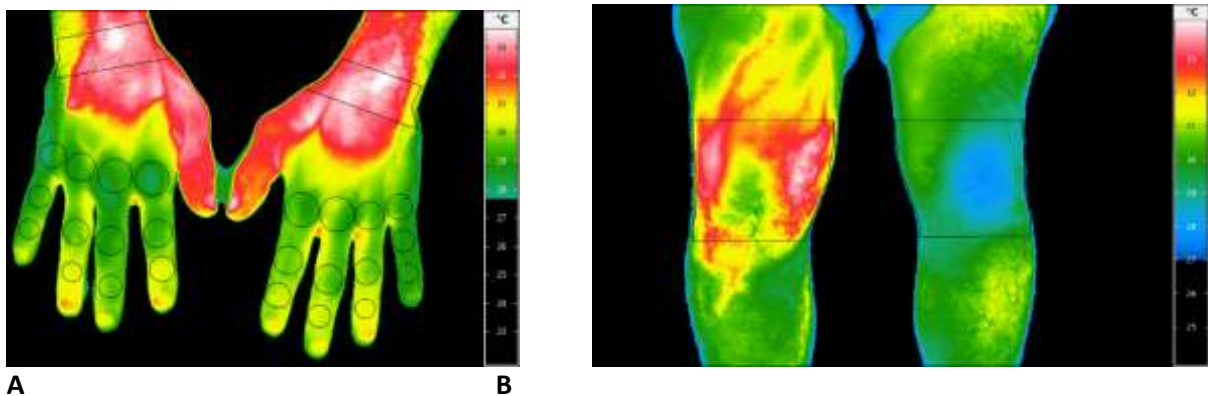


Abbildung 1. Beispiele für thermografisch detektierte Arthritiden bei A. beiden Handgelenken und Daumen eines Patienten mit aktiver Psoriasisarthritis und B. dem rechten Knie eines Patienten mit seronegativer, anti-CCP-negativer Oligoarthritis. Hohe entzündliche Aktivität wurde durch Gelenksonographie bestätigt.

Quellenangaben:

1. Burmester GR, Pope JE. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet* 2017;389(10086):2338-2348.
2. Schwarting A, Pfeiff B, Amberger C, Pick D, Hesse M, Jendro M, et al. The regional network ADAPThera : Rheumatology care through coordinated cooperation: comprehensive, trans-sectoral, covering all health insurance. Initial results. *Z Rheumatol.* 2016;75(10):999-1005
3. Triantafyllias K, Heller C, De Blasi M, Galle PR, Schwarting A. Diagnostic Value of Optical Spectral Transmission in Rheumatoid Arthritis: Associations with Clinical Characteristics and Comparison with Joint Ultrasonography. *J Rheumatol.* 2020;47(9):1314-1322.
4. Triantafyllias K, Marinoska T, Heller C, De Blasi M, Muthuraman M, Schwarting A. Optical spectral transmission to assess glucocorticoid therapy response in patients with arthritis: a longitudinal follow-up comparison with joint ultrasound. *Arthritis Res Ther.* 2023;25(1):47.

Künstliche Intelligenz (AI) basierendes Quantifizierung der pulmonalen HRCT (AlpqHRCT) bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen und interstitieller Lungenerkrankungen - Eine vergleichende Studie zur Lungenfunktion und HRCT-Mustern

Tobias Hoffmann¹, Ulf K.M. Teichgräber², Bianca Lassen-Schmidt³, Diane Renz⁴, Luisa Benedict Brüheim¹, Martin Krämer², Peter Prof. Dr. Oelzner¹, Joachim Böttcher¹, Felix Güttler², Gunter Wolf¹, Alexander Pfeil¹

¹Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, Germany

²Universitätsklinikum Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena, Germany

³Fraunhofer Institut für Digitale Medizin MEVIS, Bremen, Germany

⁴Medizinische Hochschule Hannover, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Arbeitsbereich Kinderradiologie, Bremen, Germany

Einleitung:

Die Lungenbeteiligung (ILD) ist eine häufige Organmanifestation bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE). Die Lungenfunktionsuntersuchung als auch die hochauflösende Computertomografie der Lunge (HRCT) stellen die Basisuntersuchungsmethoden in Bezug auf eine ILD bei ERE dar. Die AlpqHRCT ist eine neue Methodik zur Quantifizierung des Lungenparenchyms bei ERE. Ziel dieser Studie ist eine vergleichende Untersuchung der Lungenfunktionsparameter und HRCT-Muster zum AlpqHRCT bei Erstdiagnose einer ERE mit einer ILD.

Methoden:

In die Studie wurden 50 Patient*innen (15 Männer und 35 Frauen, mittleres Alter: 57,2±12,8 Jahren) mit einer ERE (rheumatoide Arthritis, ANCA assoziierte Vaskulitis, Myositis und Kollagenosen) sowie ILD eingeschlossen. Alle Patienten erhielten eine Lungenfunktionsuntersuchung (forcierte Vitalkapazität [FVC], totale Lungenkapazität [TLC] und Transferfaktor für Kohlenmonoxid [DLCO]) als auch ein HRCT. Entsprechend dem HRCT-Muster (Milchglastrübungen [GGO], nicht spezifische interstitielle Pneumonie [NSIP] und gewöhnliche interstitielle Pneumonie [UIP]) erfolgte eine Einteilung entsprechend der folgenden Gruppierung: Milchglastrübungen (GGO, n=10, 20,0%), nicht spezifische interstitielle Pneumonie (NSIP, n=25, 50,0%), gewöhnliche interstitielle Pneumonie (UIP, n=12, 24,0%) und granulomatöse Veränderungen (n=3, 6,0%). Zusätzlich wurde eine Quantifizierung der ILD mittels AlpqHRCT (SATORI, RACOON Lung Analysis Platform Version 1.8.0, Fraunhofer, MEVIS, Bremen, Deutschland) vorgenommen. Das AlpqHRCT-Protokoll umfasste die Bestimmung des Lungenvolumens (Volumetrie), Milchglastrübungen (GGO), Retikulationen, des High Attenuated Volume (HAV), des Honigwabens-Musters und des Gesamtausmaßes der Fibrose.

Ergebnisse:

Die Analyse der 50 Patienten zeigte eine signifikante Zunahme der ILD gemessen mittels AlqHRCT-Daten von $10,7 \pm 28,3\%$ (GGO) auf $13,8 \pm 17,6\%$ (NSIP) und $18,9 \pm 12,4\%$ (UIP). Die Regressionsanalyse zwischen den Lungenfunktionsparametern und AlqHRCT ergab eine signifikante negative Korrelation von FVC ($\rho = -0,501$), TLC ($\rho = -0,622$) und DLCO ($\rho = -0,693$) mit dem Gesamtausmaß der Fibrose. Für die GGO wurde eine signifikant negative Korrelation zur DLCO ($\rho = -0,699$), TLC ($\rho = -0,580$) und FVC ($\rho = -0,423$) evaluiert.

Schlussfolgerung:

Die AlqHRCT zeigt eine Zunahme der ILD von GGO über NSIP zu UIP. Gleichzeitig ist die Abnahme der DLCO mit einer Zunahme der GGO und die Reduktion der FVC ist mit einem fibrotischen Lungengerüstumbau assoziiert. Schlussfolgernd korreliert die DLCO mit dem Auftreten von GGO und die FVC-Reduktion mit dem Ausmaß der Fibrose. Folglich sollten alle Patienten mit einer reduzierten DLCO bzw. FVC einer HRCT-Untersuchung zur Beurteilung einer ILD zugeführt werden.

DI.08

Charakterisierung und Differenzierung der präklinischen RA und PsA mittels klinischer und bildgebender Parameter – Ist die Prädiktion einer Arthritis möglich?

Norman Nendel¹, Jens Klotsche^{2,3}, Gabriela Schmittat¹, Marina Backhaus⁴, Gerhard Krönke¹, Gerd-Rüdiger Burmester¹, Georgios Kokolakis⁵, Sarah Ohrndorf¹

¹Charité Campus Mitte, Med. Klinik mit SP Rheumatologie und Klin. Immunologie, Berlin, Germany

²Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin, Berlin, Germany

³Charité Campus Mitte, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Berlin, Germany

⁴Parkklinik-Weißensee, Innere Medizin - Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin

⁵Charité Campus Mitte, Psoriasis Forschungs- und Behandlungszentrum, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Berlin

Einleitung:

Die rheumatoide Arthritis (RA) und die Psoriasisarthritis (PsA) entwickeln sich vom asymptomatischen Stadium über Arthralgien bis hin zur klinisch manifesten Arthritis (1,2). Erste Studien zur Krankheitsprävention/ -Intervention wurden kürzlich publiziert (3-5). In den frühen Erkrankungsphasen kann die Unterscheidung zwischen präklinischer RA und präklinischer PsA schwierig sein, da Antikörper bei der präRA (Rheumafaktor und/oder ACPA) noch nicht nachweisbar sind sowie (serologische und/oder bildgebende) Biomarker bei präklinischer PsA fehlen. Das Ziel dieser Studie ist die Charakterisierung und Differenzierung der präklinischen RA und PsA mittels klinischer und bildgebender Parameter und ihre Rolle in der Prädiktion einer Arthritis.

Methoden:

Erwachsene (≥ 18 Jahre) Individuen mit entzündlichen Arthralgien und dem Verdacht auf RA oder PsA (letzte bei bestätigter Psoriasis) werden kontinuierlich in dieses Projekt eingeschlossen. Sie werden hinsichtlich einer Arthritis-Entwicklung (bei Verdacht auf RA) bzw. Arthritis, Daktylitis oder Enthesitis-Entwicklung (bei Verdacht auf PsA) über drei Jahre mit Visiten zu Baseline und nach 4, 12, 24 und 36 Monaten untersucht. Bei jeder Visite werden folgende Untersuchungen durchgeführt: druckschmerzhafte Gelenke (TJC-68), geschwollene Gelenke (SJC-66), DAS28-ESR, SDAI (Simple Disease Activity Index), CDAI (Clinical Disease Activity Index), globale Einschätzung zur Krankheitsaktivität des Patienten und des Arztes (VAS 0-100 mm), Schmerzeinschätzung des Patienten (VAS 0-100 mm), Leeds-Enthesitis-Index (LEI), PASI und NAPS (nur bei Verdacht auf PsA), Laborparameter z.B. CRP/BSG sowie Autoantikörper (Rheumafaktor (RF-IgM) und ACPA) als auch Bildgebungsparameter mittels Gelenkulterschall (MSUS) im B-Bild (GS) und Power Doppler (PD) sowie fluoreszenzoptischer Bildgebung (FOI). Der MSUS wird zur Detektion von Synovitis und Tenosynovitis (beide Handgelenke, MCP und (P)IP1-5, und MTP1-5) in GS und PD (jeweils 0-3) sowie Enthesitis

durchgeführt (jeweils am Epicondylus lateralis/medialis, den Quadriceps- und Patellarsehnen sowie den Achillessehnen beidseits). Die FOI beider Hände wird durch die Xiralite- Methode im PrimaVista-Modus (PVM) und drei vordefinierten Phasen durchgeführt (p1-p3).

Ergebnisse:

Bisher wurden 48 Individuen eingeschlossen: 25 mit präklinischer RA (22 Frauen, durchschnittliches Alter 46,0±12,2, durchschnittliche Symptombdauer 14,3±18,0 Monate; 28% RF+/32% ACPA+) und 23 mit präklinischer PsA (14 Frauen, Durchschnittsalter 48,0±9,3, durchschnittliche Symptombdauer 15±12,3 Monate; 0% RF+ /4,3% ACPA+). In der Baseline-Untersuchung zeigten sie klinisch einen mittleren TJC-68 von 5,8±8,2 vs. 11,0±11,6; alle hatten bei Einschluss einen SJC-66 von 0,0±0,0. Ihre klinische Krankheitsaktivität lag bei 2,5±1,2 vs. 2,8±1,4 (DAS28), 9,3±7,1 vs. 10,8±8,0 (SDAI) und 6,8±6,0 vs. 8,6±6,8 (CDAI) für präklinische RA vs. PsA. Ihre VAS (0-100mm) für die globale Krankheitsaktivität lag bei 31,2±19,7 gegenüber 39,6±24,1 und ihre VAS Schmerz bei 28,4±21,8 gegenüber 38,9±27,5 (siehe **Tabelle 1**). Die mittleren Summen-Scores für Synovitis und Tenosynovitis mittels MSUS für die präklinische RA vs. PsA betragen wie folgt: GS-Synovitis 11,2±6,3 vs. 11,0±5,8, PD-Synovitis 1,0±2,3 vs. 0,6±1,5, GS-Tenosynovitis 0,3±0,8 vs. 1,0±1,9 und PD-Tenosynovitis 0,1±0,4 vs. 0,0±0,0. Ein Patient mit präklinischer PsA (4,3%) zeigte eine PD-positive Enthesitis. Die durchschnittlichen Summen-Scores für FOI waren wie folgt: PVM 5,4±8,2 vs. 7,0±7,5, p1 3,7±7,3 vs. 0,6±1,5, p2 9,5±10,1 vs. 9,1±8,6 und p3 0,1±0,4 vs. 0,2±0,4 (siehe **Tabelle 2**).

Bisher haben sieben von 25 (28%) und drei von 23 Teilnehmern (13%) eine RA bzw. PsA entwickelt. Für die Prädiktion einer RA ergibt sich für SDAI (AUC 0,71) sowie FOI in PVM (AUC 0,70) und p2 (AUC 0,71) eine gewisse Vorhersagekraft. Für die Prädiktion einer PsA ergibt sich für die VAS Krankheitsaktivität (AUC 0,75) und VAS Schmerz (AUC 0,70) sowie GS-Tenosynovitis (AUC 0,77) eine gewisse Vorhersagekraft.

Schlussfolgerung:

Individuen mit präklinischer RA haben im Vergleich zur präklinischen PsA niedrigere klinische Krankheitsaktivitäts-Scores, jedoch höhere Scores in der Bildgebung (PD+/FOI-p1). Die FOI hat somit das Potenzial, wichtige Informationen in der Bildgebung bei früher RA beizutragen. Es sind weitere Untersuchungen notwendig, um die Ergebnisse zu untermauern und um zukünftig die präklinische RA besser von der präklinischen PsA zu unterscheiden.

| | Präklinische RA, n=25 | Präklinische PsA, n=23 |
|---|-----------------------|------------------------|
| TJC-68 | 5,8±8,2 | 11,0±11,6 |
| SJC-66 | 0,0±0,0 | 0,0±0,0 |
| DAS28-ESR | 2,5±1,2 | 2,8±1,4 |
| SDAI | 9,3±7,1 | 10,8±8,0 |
| CDAI | 6,8±6,0 | 8,6±6,8 |
| VAS globale Krankheitsaktivität (mm) | 31,2±19,7 | 39,6±24,1 |
| VAS Schmerz (mm) | 28,4±21,8 | 38,9±27,5 |

Tabelle 1. Klinische Daten zu Baseline; Mittelwert±Standardabweichung

| | Präklinische RA, n=25 | Präklinische PsA, n=23 |
|-------------------------|-----------------------|------------------------|
| GS-Synovitis | 11,2±6,3 | 11,0±5,8 |
| PD-Synovitis | 1,0±2,3 | 0,6±1,5 |
| GS-Tenosynovitis | 0,3±0,8 | 1,0±1,9 |
| PD-Tenosynovitis | 0,1±0,4 | 0,0±0,0 |
| FOI-PVM | 5,4±8,2 | 7,0±7,5 |
| FOI-p1 | 3,7±7,3 | 0,6±1,5 |
| FOI-p2 | 9,5±10,1 | 9,1±8,6 |
| FOI-p3 | 0,1±0,4 | 0,2±0,4 |

Tabelle 2. Bildgebungsdaten zu Baseline; Mittelwert±Standardabweichung

Quellenangaben:

- 1.) van Steenbergen HW, et al. Nat Rev Rheumatol. 2018 Jan;14(1):32-41.
- 2.) Zabotti A, et al. Curr Rheumatol Rep. 2020 May 16;22(6):24.
- 3.) Krijbolder DI, et al. Lancet. 2022 Jul 23;400(10348):283-294.
- 4.) Rech J, et al. Lancet. 2024 Feb 13:S0140-6736(23)02650-8.
- 5.) Zabotti A, et al. Dermatol Ther (Heidelb). 2022 Jan;12(1):5-8.

Offenlegungserklärung:

Die Finanzierung von Sarah Ohrndorf erfolgt durch das ‚Advanced Clinical Scientist Program‘ (ACSP) der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM). Ansonsten bestehen keine potentiellen Interessenskonflikte.

DI.09

Validation of a screening strategy for psoriatic arthritis based on musculoskeletal ultrasound by dermatologists, second interim results from the multicentric observational DerminUS study.

Valentin Schäfer¹, Simon Petzinna¹, Pantelis Karakostas¹, Claus-Jürgen Bauer¹, Dominik Gollnast²

¹Sektion Rheumatologie und klinische Immunologie, Medizinische Klinik III, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany

²Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany

Einleitung:

In daily clinical practice, accurately distinguishing between patients presenting with arthralgia and psoriasis versus those with psoriatic arthritis (PsA) is crucial. However, due to a shortage of rheumatologists in Germany, patients frequently have to wait for months before seeing a rheumatologist. The study design of DerminUS was adapted and upscaled from the local MUDE and PSOSONE study (1,2), which included a standardized musculoskeletal ultrasound (MSUS) training curriculum designed for dermatologists. These studies demonstrated a marked enhancement in the specificity of PsA screening, escalating from 54.4% without MSUS application to 90.4% when MSUS was utilized. DerminUS is an ongoing, cross-sectional study of planned 600 patients, that aims to enroll approximately 600 patients who have both psoriasis and arthralgia. Its primary objective is to validate the efficacy of MSUS, when conducted by dermatologists, as a screening tool for PsA (3). Protocol changes were implemented in DerminUS to adjust for real life conditions. An interim analysis at an advanced stage was performed to assess the effect of protocol deviations to the MUDE and PSOSONE study.

Methoden:

We established a network of eleven clusters throughout Germany, each comprising one rheumatologic center and up to eight associated dermatologists. In these clusters, dermatologists receive training in MSUS using a handheld ultrasound probe connected to an iPad (9. generation, China). This training employs the MUDE-training framework (1), and each session is led by an experienced tutor alongside a local rheumatologist proficient in MSUS. The training sessions were shortened, compared to the MUDE protocol, to about 4-5 hours including practical training in small groups of 2-3 dermatologists per tutor. Following their training, dermatologists begin screening patients with any form of psoriasis and arthralgia in two or more joints for joint lesions and perform an additional MSUS. The respective patients will be referred to the corresponding rheumatologist. The results of dermatological examinations, as well as the final rheumatological diagnosis, are documented.

Ergebnisse:

At the time of the data cut for the interim analysis (October 2023) nine networks have included 208 patients. For 135 (64.9%) patients a visit at the rheumatologist was documented (Figure 1).

Outcomes of dermatological assessments:

Signs of an active PsA were found in 72.4% (144/199 patients, 9 missing values) of the included patients at the dermatologic visit. Joint lesions detected by MSUS were reported in 61.2% (120/196 patients, 12 missing values). Table 2 shows the distribution of joint lesions detected by MSUS per patient. In 79 patients (61.2%), suspected PsA was confirmed by the MSUS on the basis of the classic examination method, while this was not the case in 22 patients (17.1%). In 10 patients (7.8%) there was no suspicion of PsA on the basis of the classic examination method, but PsA was suspected with the help of the MSUS. In 18 patients (14.0%), the classic examination method did not reveal any evidence of PsA, which was confirmed by the MSUS.

Outcomes of rheumatological assessments:

The results of the rheumatologic examination were documented for 135 patients (64.9%) at the time of the data cutoff. The referring dermatologists suspected PsA in 89 of the referred patients based on MSUS screening. Rheumatologists confirmed active PsA as the final diagnosis in 37 patients. This represents a 41.6% hit-ratio for the detection of PsA by MSUS screening, the same ratio without MSUS was 41.7%.

Schlussfolgerung:

Despite its interim status and the fact that only about one-third of the targeted patient cohort has been enrolled, preliminary findings from this study indicate that dermatologists can effectively employ MSUS as a screening tool for PsA. Greater efficacy of MSUS in earlier localized studies is likely attributable to the abbreviated MSUS training protocol employed in DerminUS. Nonetheless, it is important to highlight that the use of MSUS in DerminUS has resulted in more selective patient referrals compared to scenarios where MSUS was not utilized. The primary insight from this interim assessment underscores the potential of enhancing MSUS screening accuracy through the provision of additional training and feedback to dermatologists. We will implement this during the data collection period and evaluate the impact of these measurements.

Figures/Tables:

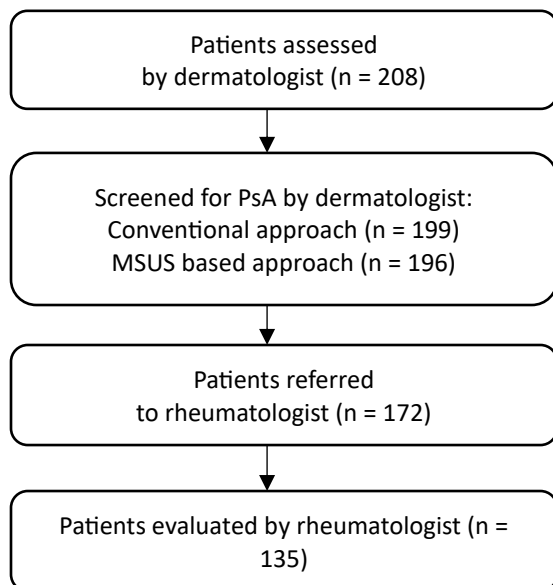


Figure 1: Number of patients at each study stage

| Number of joint lesions detected by MSUS | Total (N=208) n (%) |
|--|------------------------|
| 1 | 45 (37.5) |
| 2 | 48 (40.0) |
| 3 | 13 (10.8) |
| >3 | 14 (11.7) |

Table 2: Number of joint lesions detected by MSUS

Quellenangaben:

- 1 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.
- 2 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.
- 3 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.

Offenlegungserklärung:

Financial support was received from Novartis for the MUDE und PSOSONE study.

Mikrovaskuläre Untersuchungen der Retinalen Gefäße mittels OCTA beim primären Sjögren Syndrom

Gyde Tadsen¹, Laura Hofmann¹, Christian Mardin², Bettina Hohberger², Sabrina Benz³, Torsten Witte¹, Carsten Framme¹, Katerina Hufendiek¹, Diana Ernst^{1,11}

¹Hannover, Hannover, Germany

²Erlangen, Erlangen, Germany

³Mannheim, Mannheim, Germany

Einleitung:

Das primäre Sjögren-Syndrom (pSS) ist eine chronisch, inflammatorische Autoimmunerkrankung, die unter anderem zu einer Augentrockenheit führt. Es ist jedoch unklar, ob okuläre mikrovaskuläre Veränderungen mit dieser Krankheit in Verbindung stehen.

Diese Studie zielt darauf ab, die Mikrovaskularisation der Makula zu untersuchen und die OCTA-Metriken (OCT-Angiographie) als potenzielle retinale Biomarker in einer großen Kohorte von Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom zu erforschen.

Methoden:

Von September 2022 bis Juli 2023 wurden pSS-PatientInnen aus der Ambulanz unseres Krankenhauses rekrutiert. Darüber hinaus wurden alters- und geschlechtsgematchte Kontrollpersonen rekrutiert. Alle pSS-PatientInnen erfüllten die aktuellen EULAR-Klassifikationskriterien für pSS. Und wurden nach verschiedenen Ausschlusskriterien ausgewählt. Eine prospektive Studie mit 100 Augen von 50 pSS-Patienten wurden mit 80 Augen von 40 gesunden, altersgleichen Kontrollpersonen verglichen. Bei allen TeilnehmerInnen wurden 2,9 mm × 2,9 mm große Aufnahmen der Makula mit dem OCTA (Ophthalmologische KoHeidelberg Spectralis II, Heidelberg, Deutschland) gemacht. Die Ergebnisvariablen waren die Vessel Area Density (VAD) in kreisförmigen Sektoren (c1, c2 und c3) und die Foveale Avaskuläre Zone (FAZ). Beide Variablen wurden in drei Schichten gemessen: oberflächlich (SVP), intermediär (ICP) und der tiefer Kapillarplexus (DCP). Alle Scans wurden mit dem EA-Tool (kodierte in MATLAB, The MathWorks Inc, und R2017b) ausgewertet.

Ergebnisse:

Die mittleren VAD-Werte sind in der pSS-Gruppe konstant niedriger. Insbesondere die VAD in DCP in Sektor 1 ist deskriptiv niedriger ($29,14 \pm 7,07$ vs. $31,78 \pm 9,55$, $p=0,0894$). Die FAZ war in der SVP-Gruppe größer ($0,41 \pm 0,13$ vs. $0,34 \pm 0,11$, $p < 0,001$; Cohens $|d| = 0,55$) und deskriptiv größer in der

DCP-Gruppe ($0,45 \pm 0,15$ vs. $0,4 \pm 0,14$, $p=0,06$; Cohens $|d| = 0,38$) im Vergleich zu den gesunden Kontrollen.

Schlussfolgerung:

Unsere Ergebnisse weisen auf mikrovaskuläre Veränderungen in den tiefen Kapillarschichten von pSS-PatientInnen hin, die eine verringerte Gefäßflächendichte und vergrößerte FAZ aufweisen. Dies könnte auf eine entzündliche oder arteriosklerotische Ätiologie zurückzuführen sein. OCTA könnte als retinaler Biomarker für die Stratifizierung des vaskulären Risikos bei pSS von Nutzen sein. Weitere Längsschnittstudien müssen in zukünftigen Studien zur Validierung und Implementierung der OCTA im Verlauf des pSS in Betracht gezogen werden.

DI.11

Microvascular Imaging der Fingerbeere zur Differenzierung zwischen primärem und sekundärem Raynaud-Syndrom

Jan Rademacher¹, Rosa Marie Buschfort¹, Peter Korsten^{1,2}

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Germany

²St. Josef Stift, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Sendehorst, Germany

Einleitung:

Das Raynaud-Phänomen (RP) ist charakterisiert durch eine episodische Verengung der Blutgefäße, meist in Reaktion auf Kälte oder Stress, mit Verminderung der Durchblutung. Es kann als primäres oder sekundäres RP bei Erkrankungen wie der systemischen Sklerodermie (SSc) vorkommen (1). Das Microvascular Imaging (MVI) stellt ein innovatives Ultraschallverfahren dar, das eine quantitative Messung des Blutflusses in kleinsten Gefäßen ermöglicht. Im Gegensatz zum Power Doppler-Ultraschall (PDI), ermöglicht MVI eine kontinuierliche Darstellung des Blutflusses (2). Wir konnten zeigen, dass die Flussgeschwindigkeit bei SSc im Vergleich zu Gesunden signifikant vermindert ist, wobei keine Altersabhängigkeit des MVI-Flusses feststellbar war (3). Da bis jetzt unklar ist, ob ein Unterschied des Blutflusses zwischen primärem und sekundärem RP besteht (4), haben wir in dieser Studie Gesunde mit und ohne RP mit Patient:innen mit SSc und anderen rheumatologischen Erkrankungen untersucht.

Methoden:

In einer prospektiven Beobachtungsstudie wurden Blutflüsse mittels MVI an den Fingern II - V gemessen. Es wurden 20 Gesunde ohne RP (Healthy controls; HC RP-), 20 HC mit RP (HC RP+), 60 Patient:innen mit SSc sowie 20 Patient:innen mit Rheumatischen Erkrankungen (RD) untersucht. Ermittelt wurden systolischer Spitzenfluss, enddiastolischer Minimalfluss sowie der Resistance Index. Pro Finger wurden zwei Messungen erhoben. Die standardisierte Untersuchung wurde mit einer 18 MHz-Hockeystick-Ultraschallsonde am Ultraschallgerät General Electrics (GE) Logic E10 mit entsprechender Software durchgeführt.

Ergebnisse:

20 HC RP- in einem Alter von 26 Jahren (19-56), zehn (vorläufig) HC mit primärem RP (25 [24-60] Jahre), 20 Patient:innen mit RD 51 (21-83) Jahre und 60 Patient:innen mit SSc in einem Alter von 57 (24-82) Jahren wurden eingeschlossen und mittels MVI untersucht. Die Gruppe RD bestand aus 9 Patient:innen mit (RP+) und 9 ohne Raynaud-Phänomen (RP-). Die systolischen Spitzenflüsse waren in HC RP- mit 10,7 cm/s indifferent zu HC RP+ (8.3 cm/s; p=0.29). HC RP- und RP+ wiesen signifikant höhere PS-Flüsse auf

als Patient:innen mit SSc (6,1 cm/s; jeweils $p < 0.0001$) und Patient:innen mit rheumatischen Erkrankungen und sekundärem RP (7,6 cm/s, jeweils $p < 0.0001$, s. Abbildung 1).

Schlussfolgerung:

Die mittels MVI gemessenen Flussgeschwindigkeiten sind bei Patient:innen mit sekundärem RS im Vergleich zu Gesunden unabhängig vom Vorliegen eines primären Raynaud-Syndroms vermindert. Microvascular Imaging ermöglicht so eine Differenzierung zwischen primärem und sekundärem Raynaud-Syndrom und kann in der Praxis ergänzend zur Kapillarmikroskopie als quantitative Methode eingesetzt werden.

Quellenangaben:

1 Lambova SN, Müller-Ladner U. Nailfold capillaroscopy in systemic sclerosis – state of the art: The evolving knowledge about capillaroscopic abnormalities in systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord*. Oktober 2019;4(3):200–11.

2 Jasionyte G, Seskute G, Ruginė R, Butrimienė I. The Promising Role of a Superb Microvascular Imaging Technique in the Evaluation of Raynaud's Syndrome in Systemic Sclerosis: Theory and Practical Challenges. *Diagnostics*. Oktober 2021;11(10):1743.

3 Rademacher JG, Buschfort RM, Asendorf T, Korendovych V, Tampe B, Korsten P. Superb Microvascular Imaging as a Novel Tool for the Assessment of Blood Flow Velocity in Patients with Systemic Sclerosis: A Single-Center Feasibility Study. 23. November 2021

4 Buschfort, R.M., Rademacher, J.-G., Korendovych, V., Korsten, P. DI.03: Microvascular Imaging als neues diagnostisches Verfahren zur Quantifizierung des Blutflusses in den Fingerendgliedern bei Patienten mit systemischer Sklerodermie und anderen rheumatischen Erkrankungen. DOI: 10.13140/RG.2.2.33739.46885

Offenlegungserklärung:

Die Autoren geben keine Interessenskonflikte an.

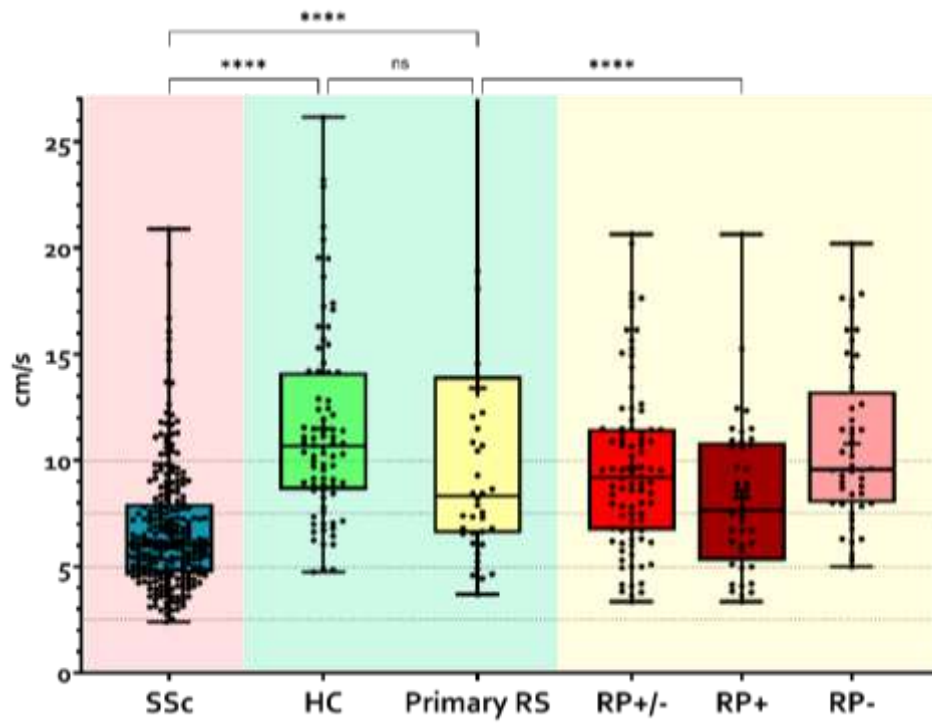


Abbildung 1: Systolische Spitzenfluss aller untersuchten Finger in den einzelnen Gruppen.

DI.12

Diagnostische Wertigkeit der optisch-spektralen Transmissionsbildgebung (HandScan) bei PatientInnen mit Arthritis: Assoziation mit MRT-Ergebnissen

Mohammed Alhaddad¹, Xenofon Baraliakos^{2,3}, Veronika Balaklytska¹, Andreas Schwarting^{1,4}, Konstantinos Triantafyllias^{1,4}

¹Johannes Gutenberg Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Germany

²Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

³Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Germany

⁴Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, Bad Kreuznach, Germany

Einleitung:

Die optisch-spektrale Transmissionsbildgebung (OST) stellt eine moderne diagnostische Untersuchungsmethode dar, die eine nicht-invasive, schnelle und untersucherunabhängige Quantifizierung entzündlicher Aktivität in den Händen ermöglicht. Bislang publizierte Studien beurteilten die Wertigkeit der OST im Vergleich zu klinischen und/oder Gelenk-Ultraschalluntersuchungen (1, 2). Die Assoziation zwischen OST und MRT wurde bis dato unzureichend untersucht (3). Ziel dieser Studie ist es somit, die diagnostische Wertigkeit der OST bei PatientInnen mit Arthritis zu evaluieren, indem OST mit MRT-Ergebnissen, klinischen und Laborbefunden verglichen wurde (Abb. 1).

Methoden:

OST-Messungen wurden an 1104 Hand- und Fingergelenken von 51 PatientInnen mit im MRT nachgewiesener akuter Arthritis (31 RA-Untergruppe), 438 Gelenken von 20 PatientInnen mit Arthralgien ohne Arthritis im MRT (als intrinsische Kontrollgruppe) und 114 gesunden Kontrollprobanden durchgeführt. Während des stationären Aufenthalts unterzogen sich alle PatientInnen einer MRT-Untersuchung der Hand, bei der die Ergebnisse mithilfe des "Rheumatoid Arthritis Magnetic Resonance Imaging Score Systems (RAMRIS)" ausgewertet wurden. Die diagnostische Wertigkeit der OST wurde anhand von Receiver-Operating-Characteristics (ROC) erfasst. Beziehungen zwischen OST und Gelenk-MRT, klinischen sowie serologischen Aktivitätsmarkern wurden via Korrelationsanalysen untersucht.

Ergebnisse:

PatientInnen mit im MRT nachgewiesener Arthritis wiesen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe (16.41 ± 5.53 vs. 10.78 ± 4.19 , $p < 0.001$) und zur intrinsischen Kontrollgruppe (16.41 ± 5.53 vs. 11.52 ± 5.03 , $p < 0.001$) statistisch signifikant höhere OST-Werte auf. OST zeigte signifikante Korrelationen mit

dem RAMRIS-Synovitis- und RAMRIS-Tenosynovitis-Score in der RA-Untergruppe ($\rho=0.604$; $p<0.001$ und $\rho=0.490$; $p=0.003$, jeweils) sowie in der Arthritis-Gesamtkohorte ($\rho=0.541$; $p<0.001$ und $\rho=0.341$; $p=0.010$, jeweils). Außerdem wurden signifikante Korrelationen zwischen OST und klinischen Parametern wie TJC, SJC, DAS28-BSG und DAS28-CRP beobachtet (alles; $p<0.05$). Unter Verwendung der MRT als Referenz wurde die beste diagnostische Wertigkeit der OST auf Höhe der Handgelenke beobachtet, mit einer AUC von 0.833 (95%CI 0.700–0.966).

Schlussfolgerung:

Unseres Wissens ist diese die erste externe und bisher größte Studie, die die diagnostische Wertigkeit der OST anhand von MRT-Ergebnissen untersuchte. Es wurde festgestellt, dass OST signifikant mit MRT korreliert. Außerdem zeigte die OST eine hervorragende Leistung zur Differenzierung zwischen den PatientInnenkollektiven. Es bestand zusätzlich eine signifikante Korrelation zwischen OST und klinischen Markern wie TJC, SJC und DAS28, was weiterhin die Bedeutung dieses diagnostischen Instruments für die Bewertung der Krankheitsaktivität hervorhebt.

Quellenangaben:

- 1 Triantafyllias K, Heller C, de Blasi M, Galle PR, Schwarting A. Diagnostic Value of Optical Spectral Transmission in Rheumatoid Arthritis: Associations with Clinical Characteristics and Comparison with Joint Ultrasonography. *J Rheumatol.* 2020;47(9):1314-22.
- 2 Besselink NJ, van der Meijde P, Rensen WHJ, Meijer PBL, Marijnissen ACA, van Laar JM, et al. Optical spectral transmission to assess inflammation in hand and wrist joints of rheumatoid arthritis patients. *Rheumatology.* 2018;57(5):865-72.
- 3 van Onna M, Ten Cate DF, Tsoi KL, Meier AJ, Jacobs JW, Westgeest AA, et al. Assessment of disease activity in patients with rheumatoid arthritis using optical spectral transmission measurements, a non-invasive imaging technique. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(3):511-8.

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenskonflikte bei den Autoren.

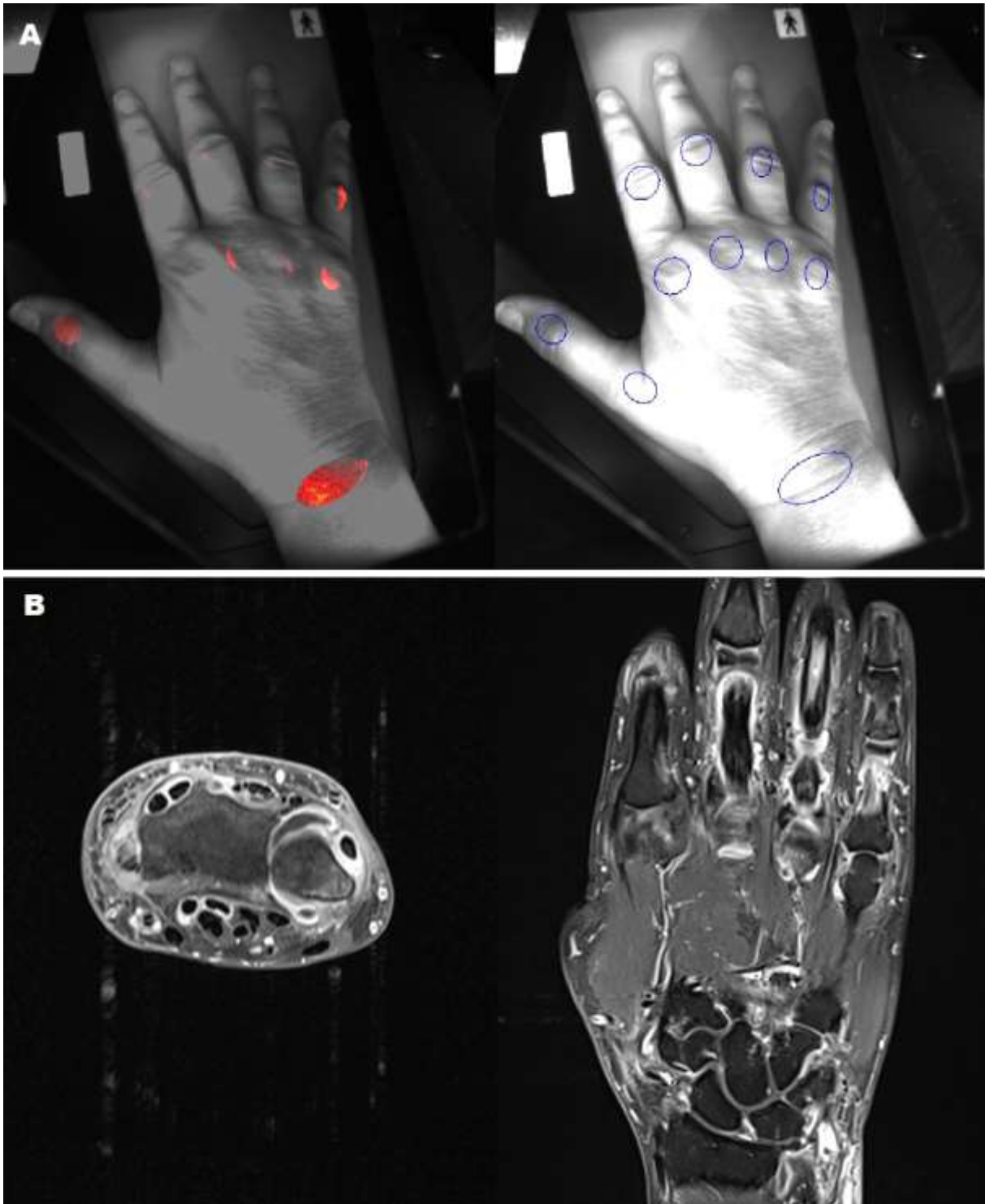


Abbildung 1. OST-Befund (A) und MRT-Aufnahmen (B) einer 53-jährigen RA-Patientin mit Synovitis im rechten Handgelenk und Tenosynovitis der Flexoren- und Extensorsehnen

Evaluation von RheCORD PLUS als Digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) im Rahmen der Evaluationsstudie RhPID

Stefan Kleinert^{1,2,3}, Michael Klennert⁴, Kathrin Hildebrandt⁴, Sonja Froschauer⁵, Sarah Wildenhain⁵, Theresia Muth⁵, Peter Bartz-Bazzanella^{3,6,7}, Kirsten Karberg⁸, Georg Gauler^{3,9}, Johannes Hornig⁹, Susanna Späthling-Mestekemper^{3,10}, Christoph Kuhn^{3,11}, Wolfgang Vorbrüggen^{3,17}, Martin Welcker¹², Matthias Englbrecht¹³, Cay von der Decken^{3,16,17,14}

¹Praxisgemeinschaft Rheumatologie - Nephrologie, Erlangen, Germany

²Universitätsklinikum Würzburg, Med. Klinik 2, Rheumatologie / Klinische Immunologie, Würzburg, Germany

³RheumaDatenRheport GbR, Planegg, Germany

⁴STAR Healthcare Management GmbH, Köln

⁵BDRh Service GmbH, Grünwald, Germany

⁶Rhein-Maas Klinikum, Würselen, Germany

⁷Verein zur Förderung der Rheumatologie e.V., Würselen, Germany

⁸Rheumatologische Versorgungszentrum Steglitz MVZ GmbH, Berlin, Germany

⁹Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Osnabrück, Germany

¹⁰Rheumapraxis München, München

¹¹Rheumaärzte GmbH MVZ für ambulante Rheumatologie, Ettlingen, Germany

¹²MVZ für Rheumatologie Dr. M. Welcker, Planegg, Germany

¹³Healthcare Data Scientist, Greven, Germany

¹⁴Medizinisches Versorgungszentrum, Stolberg, Germany

Einleitung:

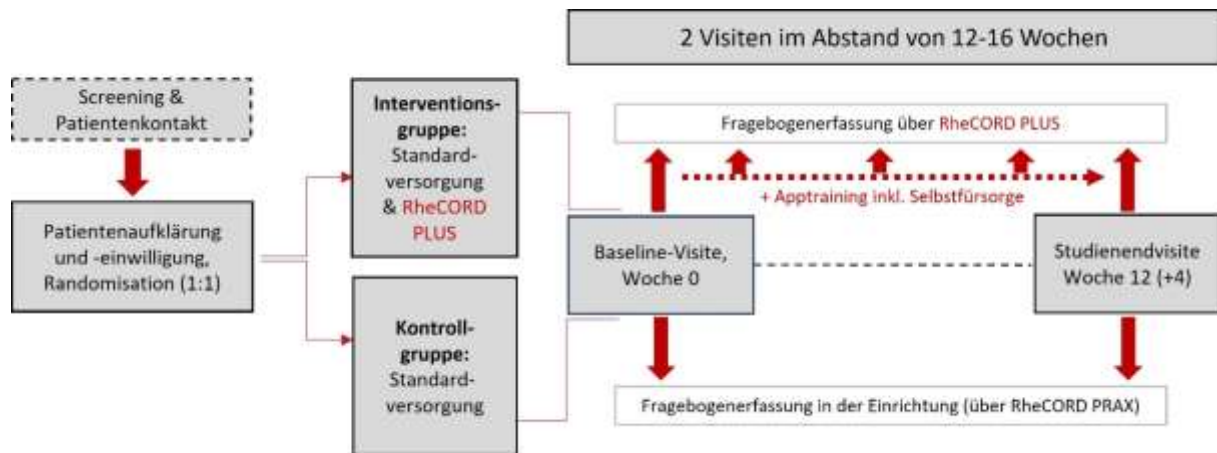
Die Verwendung digitaler Gesundheitstechnologien eröffnet neue Möglichkeiten, um Patient:innen mit chronischen Erkrankungen zu unterstützen. RheCORD Plus soll als Applikation für Patient:innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen eingesetzt werden, um deren Lebensqualität und Gesundheitszustand zu verbessern. Um die Effektivität von RheCORD Plus zu testen, wird eine aktuell eine Evaluationsstudie durchgeführt, deren Design im Folgenden beschrieben wird.

Methoden:

Der multizentrischen Evaluationsstudie liegt ein prospektiv kontrolliertes, randomisiertes Design zugrunde, das die Evaluationsbereiche Schmerz, Depressivität & Ängste, Selbstfürsorge und krankheitsbedingte Beeinträchtigungen im Alltag beinhaltet (s. Abb. 1).. Die Studie dient der Datenerhebung zur vorläufigen Zulassung von RheCORD Plus beim Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) als digitale Gesundheitsanwendung (DiGA).

Ergebnisse:

Das Studiendesign ist in Abb. 1 dargestellt, die wichtigsten Daten der Synopse finden sich in Tabelle 1. Weitere Details, insbesondere auch sekundäre Endpunkte finden sich unter der Studienregistrierung beim BfARM unter DRKS00032185.



| | |
|---------------------|---|
| TITEL | Evaluation von RheCORD als Patientenunterstützung und -information als DiGA (RhPID) |
| SPONSOR | RheCORD Healthcare GmbH & Co KG, 82152 Planegg, Bahnhofstraße 32 |
| INDIKATION | <ul style="list-style-type: none"> • Rheumatoide Arthritis (ICD10 M05.-, M06.-) • Psoriasis-Arthritis (ICD10 M07.3-) • Axiale Spondyloarthritis (ICD10 M45.0-, M46.0-, M46.1, M46.8-, M.46.9-, M07.2) • Systemischer Lupus erythematodes mit Gelenkbeteiligung (ICD10 M32.1, M32.8, M32.9) • Undifferenzierte Arthritis (ICD10 M13.-) |
| RATIONALE | Ermittlung der Effektivität des Einsatzes von RheCORD PLUS bei Patient:innen mit rheumatischen Erkrankungen zur Verbesserung des Gesundheitszustands und der Lebensqualität in Bezug auf spezifizierte Zielgrößen. |
| PRIMÄRE ZIELSETZUNG | Evaluation eines verbesserten Gesundheitszustands durch die Nutzung von RheCORD PLUS bezogen auf die Bereiche Schmerz, Depressivität & Ängste, Selbstfürsorge, krankheitsbedingte Beeinträchtigungen im Alltag sowie Adhärenz nach einer Studiendauer von 12 (+4) Wochen im Vergleich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe. |
| PRIMÄRE ENDPUNKTE | <ul style="list-style-type: none"> • Schmerz NRS • PHQ-4 (Patient Health Questionnaire 4) • MSCS-S (Mindful Self-Care Scale Standard) • MSCS-S Zusatzskala zu allgemeinen Selbstfürsorgeaktivitäten • RAID (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease Questionnaire) bzw. PsAID-12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease Questionnaire) SEKUNDÄRE ENDPUNKTE: siehe BfARM-Registrierung |

| | | |
|------------------------------|--|--|
| STUDIENDESIGN | Prospektive randomisierte, kontrollierte Studie mit offenem, multizentrischen Design. Die Studiendauer pro Patient:in beträgt 12 Wochen, mit zwei Studienvisiten zu Baseline (Woche 0) und Studienende (Woche 12 (+4)). | |
| PATIENTEN - ANZAHL | Zu rekrutierende Patient:innenanzahl inkl. Dropout-Rate von 10%: N = 580 Patient:innen | |
| ZIEL- POPULATION | Einschlusskriterien <ul style="list-style-type: none"> • Bisher keine Nutzung von RheCORD auf dem eigenen Smartphone • Erkrankungsdauer seit Diagnosestellung ≥ 1 Jahr • Stabile antirheumatische Therapie in den letzten 12 Wochen • Alter: ≥ 18 Jahre • Eigenständige Einwilligungsfähigkeit & Vorliegen einer unterschriebenen Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie • Im Besitz und fähig zum Umgang mit einem Smartphone kompatibel mit den RheCORD-Mindestanforderungen an Android oder iOS • Bereitschaft und Fähigkeit, die zur Präevaluation gehörenden Assessments über den nötigen Zeitraum der Teilnahmedauer von 12 Wochen durchzuführen → RheCORD-Erinnerungsfunktion für anstehende Assessments • Bereitschaft, das Selbstfürsorgemodul kontinuierlich zu nutzen | |
| INTERVENTION, RANDOMISIERUNG | Randomisierung 1:1 in Interventionsgruppe (Nutzung von RheCORD PLUS rheumatologische Standardversorgung) und Kontrollgruppe (rheumatologische Standardversorgung ohne RheCORD PLUS Nutzung). | |
| MASSNAHMEN GEGEN VERZERRUNG | <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte Zuteilung der Studienteilnehmer:innen zur Kontroll- und Interventionsgruppe • Rekrutierung der Studienteilnehmer:innen unabhängig von demografischen oder krankheitsbezogenen Merkmalen innerhalb der Einschlusskriterien • Berücksichtigung von Covariaten im Rahmen der sekundären Endpunktanalyse | |
| LEITUNG | Primary Investigator PD Dr. Stefan Kleinert Praxisgemeinschaft, Rheumatologie – Nephrologie Möhrendorfer Str. 1c 91056 Erlangen | Co-Primary Investigator Dr. Cay von der Decken MVZ-Stolberg, Kaiserplatz 9, 52222 Stolberg |

Schlussfolgerung:

Die Studie wurde am 29.09.2023 von der Ethikkommission genehmigt. Der erste Patient:inneneinschluss erfolgte im Januar 2024. Zum Zeitpunkt der Abstracteinreichung 18.03.2024 waren 128 von 580 Patient:innen randomisiert. Die Studie stellt nach aktuellem Kenntnisstand die bisher größte Studie zum Erhalt der vorläufigen Zulassung als DiGA dar.

Offenlegungserklärung:

Diese Studie wird gesponsort von der RheCORD GmbH & Co KG, Bahnhofstr. 32, 82152 Planegg, Deutschland

EV.02

Consensus on the disease manifestations of hypereosinophilic syndrome

Florence Roufosse¹, Peter Vandenberghe², Antoine Bondue³, Matthieu Groh⁴, Martin Metz⁵, Christoph Schlag⁶, Juliana Schwaab⁷, Salman Siddiqui⁸, Jean-Francois Viillard⁹, Christopher Edmonds¹⁰, Jennifer Rowell¹¹, Andrew Menzies-Gow¹², Radek Wojcik¹³, Ravi Jandhyala¹³

¹Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles, Department of Internal Medicine, Brussels, Belgium

²University Hospitals Leuven, Department of Hematology, Leuven, Belgium

³Hôpital Universitaire de Bruxelles-Hôpital Erasme, Department of Cardiology, Brussels, Belgium

⁴National Referral Center for Hypereosinophilic Syndromes, Department of Internal Medicine, Hôpital Foch, Suresnes, France

⁵Institute of Allergology, Charité-Universitätsmedizin Berlin; Fraunhofer Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Allergology and Immunology, Berlin, Germany

⁶Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Munich, Germany

⁷University Hospital Mannheim, Heidelberg University, Department of Hematology and Oncology, Mannheim, Germany

⁸National Lung and Heart Institute, Imperial College London, London, Vereinigtes Königreich

⁹Bordeaux University Hospital, Department of Internal Medicine, Bordeaux, France

¹⁰AstraZeneca, Market Access and Pricing, Gaithersburg, MD, United States

¹¹AstraZeneca, Market Access and Pricing, Cambridge, Vereinigtes Königreich

¹²AstraZeneca, BioPharmaceuticals Medical, Cambridge, Vereinigtes Königreich

¹³Medialis Ltd, Milton Keynes, Vereinigtes Königreich

Introduction:

Hypereosinophilic syndrome (HES) is characterised by persistent hypereosinophilia in the blood and tissue and associated with eosinophil-mediated organ damage. HES has diverse disease manifestations and varying symptom severity. Idiopathic HES (iHES) is the predominant variant, but regardless of aetiology, patients with HES face debilitating symptoms, flare-ups and comorbidities often requiring hospitalisation and cycling between multiple healthcare professionals (HCPs), contributing towards disease burden and poor health outcomes. This study aimed to promote an unbiased comprehension of, and HCP-wide consensus on, iHES disease manifestations.

Methods:

HCPs recruited from January–August 2023 participated in interviews and questionnaires. This study used the Jandhyala Method, a mixed-methods consensus-observing exercise with two phases: 1) an awareness round, generating a comprehensive list of iHES disease manifestations via systematic

literature review and HCP input; 2) a consensus round, narrowing down the most relevant manifestations according to HCPs. Disease manifestations (“items”) identified via phase 1 formed the basis of consensus questions for HCPs. Items with a consensus index ≥ 0.51 (>50% of HCPs in agreement) were retained in the final list of disease manifestations. Prevalence rates were determined from the mean of HCP responses to open-ended questions.

Results:

In total, 30 HCPs from Europe were recruited and completed the awareness round; two HCPs did not complete the consensus round. HCPs specialised in haematology (n=7), internal medicine (n=5), cardiology (n=5), dermatology (n=4), pulmonology (n=3), immunology (n=2), gastroenterology (n=2) and ophthalmology (n=2). Collectively, HCPs had managed 1235 patients with HES (median 13.5 per HCP, range 1–300), including 475 patients (median 8 per HCP, range 1–105) in the past 24 months. Of 314 disease manifestations identified in phase 1, 269 (87.5%) were not mentioned spontaneously by HCPs in questionnaires/interviews; however, when presented in the consensus round, 83 (26.4%) items had full consensus and were included in the final list of disease manifestations. Those with a prevalence >15.0% are shown in the **Table**.

Conclusion:

These findings offer the most comprehensive understanding of HES disease manifestations from a physician’s viewpoint to date. The diverse clinical presentation constitutes an important challenge to early diagnosis and treatment.

Abstract previously presented at EHA 2024.

Disclosure Statement:

Chris Edmonds, Jennifer Rowell and Andrew Menzies-Gow are employees of AstraZeneca. This study was sponsored by AstraZeneca. Medical writing support, under the direction of the authors, was provided by Stephanie Pruden, BSc (Hons) of Ashfield MedComms, an Inizio Company, and was funded by AstraZeneca, in accordance with Good Publication Practice (GPP) guidelines (<https://www.ismpp.org/gpp-2022>).

Table. Disease manifestations of HES agreed upon in the consensus round classified by organ system (with consensus score 1–3 and >15.0% prevalence)*

| Organ system and disease manifestation | Awareness score [†] | Consensus score [‡] | Prevalence, [§] % |
|--|------------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Blood and lymphatic system | | | |
| Leukocytosis | 5 | 2 | 27.6 |
| Gastrointestinal | | | |
| Anorexia (loss of appetite) | 2 | 2 | 22.0 |
| Weight loss | 3 | 2 | 18.2 |
| Nausea | 2 | 2 | 17.8 |
| Abdominal pain | 2 | 2 | 17.7 |
| General | | | |
| Fatigue | 2 | 2 | 53.7 |
| Asthenia | 3 | 3 | 46.6 |
| Discomfort | 3 | 2 | 39.5 |
| Malaise | 3 | 2 | 22.6 |
| Lethargy | 5 | 2 | 22.3 |
| Sweats | 3 | 3 | 19.7 |
| Respiratory system | | | |
| Dyspnoea | 2 | 2 | 35.0 |
| Cough | 3 | 2 | 32.7 |
| Sinonasal symptoms | 5 | 2 | 25.7 |
| Dry cough | 5 | 2 | 23.9 |
| Wheezing | 5 | 2 | 20.0 |
| Tachypnoea | 5 | 2 | 17.5 |
| Skin | | | |
| Pruritus | 2 | 2 | 27.1 |
| Urticaria | 3 | 2 | 18.4 |
| Erythema | 1 | 2 | 17.2 |
| Papules | 2 | 3 | 16.7 |

*One participant included L-HES patients in their prevalence estimations. Those estimations did not differ considerably from those of the other participants' iHES estimates, and as such, were included in the overall analysis.

[†]Awareness score assessed the participants' knowledge of common indicators in question, calculated by comparing the frequency occurrence of the items generated from the SLR to the participants' responses via open-ended questions. Awareness scores ranged from 1 (complete awareness) to 5 (no awareness). Items identified via the awareness round were coded and scored to generate a condensed list of discrete items, which formed the basis of consensus questions.

[‡]Consensus score was calculated using the percentage of participant agreement with each statement during the structured questionnaire, which used closed-ended questions with a 5-point Likert scale (strongly disagree–strongly agree). If the percentage of respondents providing consensus to include an item exceeded 50%, the item was to be included in the dataset. Consensus scores ranged from 1 (complete consensus) to 5 (no consensus).

[§]Prevalence rates were determined by calculating the mean of all HCP responses to the open-ended prevalence questions.

HES, hypereosinophilic syndrome; iHES, idiopathic HES; HCP, healthcare professional; L-HES, lymphocytic variant of HES; SLR, systematic literature review.

EV.03

Data Nexus - Klinische und wissenschaftliche Forschungsplattform zur Sekundärnutzung von 'real word data' mit KI-Methoden – erste Analyse der Einwilligungsquoten des Broad Consent

Jutta Richter^{1,2}, Antonia Becker^{1,2}, Hasan Acar^{1,2}, Waldemar Ockert³, Dominykas Kriauciunas³, Markus Schröder⁴, Jörg Distler^{1,2}, Matthias Schneider^{1,2}

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Rheumatologie, Düsseldorf, Germany

²Hiller Forschungszentrum Rheumatologie, Düsseldorf, Germany

³ZS Associates Inc, London, Vereinigtes Königreich

⁴Serrala Group GmbH, Berlin, Germany

Einleitung:

Für die klinische, wissenschaftliche und pharmazeutische Forschung, die KI-Methoden nutzt, besteht ein zunehmender Bedarf an der Generierung und Nutzung integrierter 'real world' Daten (RWD) auf Patient:innen Ebene, die alle verschiedenen Silos der Gesundheitsbereiche (z.B. Primär- und Sekundär-Versorgung) berücksichtigt. Die Verknüpfung, Freigabe und Nutzung dieser Daten kann die klinische Forschung voranbringen, um Krankheiten besser zu verstehen und die (personalisierte) Patient:innenversorgung zu optimieren. Die RWD liegen allerdings in verschiedenen Organisationen und Systemen verteilt und bleiben oft für sekundäre Zwecke ungenutzt. Daher wurde exemplarisch für die Rheumatologie eine klinische und wissenschaftliche Forschungsplattform (Data Nexus) etabliert, die die Daten für einen vertraglich vereinbarten Zeitraum für Forscher zusammenführen kann. Indem Daten der gesamten Patient:innen Journey in eine zentrale Plattform integriert werden, sollen Lücken in der Patient:innenversorgung identifiziert und geschlossen werden.

Methoden:

Eine Patient:inneninformation verknüpft mit einem sogenannten Broad Consent (BC), der auf dem frei verfügbaren Template der Medizin Informatik-Initiative basiert, wurde implementiert und unseren rheumatologischen Patienten bei ambulanten Routineuntersuchungen vorgelegt. Die Analysen konzentrierten sich auf die Zustimmungsraten und die gewählten Optionen zu den vorgegebenen BC-Optionen. Ein positives Ethikvotum und eine DRKS-Registrierung (DRKS00032801) liegen vor.

Ergebnisse:

Zwischen 07/2023 und 12/2023 unterzeichneten n=254 Patient:innen (71% weiblich, 48% mit Abitur/Fachhochschulreife) den BC und stimmten so zu, dass ihre Daten für die beschriebenen Zwecke verarbeitet werden. Das Durchschnittsalter lag bei 57 Jahren, die durchschnittliche Krankheitsdauer bei 11 Jahren. Die Patient:innen hatten eine rheumatoide Arthritis (36%), eine Psoriasis-Arthritis (11%),

eine Spondyloarthritis (6%), einen systemischen Lupus erythematodes (28%), eine systemische Sklerose (4%) oder eine andere entzündlich-rheumatische Erkrankung (6%).

Neben der Unterschrift konnten acht vordefinierte BC-Optionen mit "Ja" oder "Nein" ausgewählt werden. Die mittlere Anzahl der "Ja"-Antworten (Standardabweichung (SD)) betrug 7,4 (1,5), die der "Nein"-Antworten 0,2 (0,5). Die durchschnittliche Anzahl fehlender Angaben lag bei 0,4 (1,5). Es wurden keine Unterschiede zwischen den Krankheitsgruppen festgestellt. Obwohl eine Unterschrift vorlag, selektierten n=6 (2%) Patient:innen keine Einzige der 8 BC-Optionen. N=198 (78 %) unterzeichneten den BC mit Zustimmung zu allen BC-Optionen. Die Zustimmungsraten der einzelnen BC-Optionen zeigt Tabelle 1. Die ausführlichen Patient:innen Informationen und die persönliche Kopie des BC wurde von 91% der Teilnehmer:innen mit nach Hause genommen.

| BC Item Deskription | Zustimmungsrate (%) |
|--|---------------------|
| Verarbeitung und Nutzung der Patient:innendaten für die medizinische Forschung wie in der Patienteninformation beschrieben, wissenschaftliche Analyse und Nutzung der pseudonymisierten Patientendaten durch Data Nexus und damit durch Dritte (z.B. Universitäten/Institute/forschende Unternehmen) ohne persönliche finanzielle Kompensation; Zusammenführung der Patientendaten mit Daten in Datenbanken anderer Forschungspartner mit der Voraussetzung, dass der Nutzung bei den entsprechenden Forschungspartnern zugestimmt wurde | 96,1 |
| Wissenschaftliche Nutzung der Biomaterial Daten aus der Biobank RHINEVIT (falls vorhanden) | 95,7 |
| Wissenschaftliche Nutzung der genetischen Daten aus der Biobank RHINEVIT (aus Gewebe und Körperflüssigkeiten) oder den anderen Dokumentationssystemen des Universitätsklinikum (falls vorhanden) | 94,5 |
| Wissenschaftliche Nutzung der omics Daten der Klinik (falls vorhanden) | 93,3 |
| Erneute Kontaktaufnahme, um gegebenenfalls zusätzliche für wissenschaftliche Fragen relevante Informationen oder Daten der Biomaterialien aus der Biobank RHINEVIT zur Verfügung zu stellen, um über neue Forschungsvorhaben/Studien informiert zu werden, und/oder um Einwilligungen in die Verknüpfung der Patient:innendaten mit medizinischen Informationen aus anderen Datenbanken einzuholen | 94,1 |
| Kontaktaufnahme, um über weitere Forschungsmöglichkeiten informiert zu werden, die für die Patient:in relevant sein könnten (z.B. Unterstützung bei der Entwicklung, Erprobung und Erforschung neuer medizinischer Geräte und digitaler Gesundheits-Apps, klinische Studien) | 91,7 |
| Information der behandelnden Ärzte darüber, dass Patient:in an der Data Nexus Plattform teilnimmt | 85,4 |
| Zustimmung, dass Daten, die entweder von der Klinik für Rheumatologie oder von behandelnden Ärzten in der Data Nexus Plattform gesammelt werden, dort auch für wissenschaftliche Zwecke zusammengeführt und analysiert werden dürfen | 91,3 |

Tabelle 1: Zustimmungsraten zu den einzelnen Broad Consent Optionen

Schlussfolgerung:

Wir evaluierten den BC für eine Plattform, die Daten aus verschiedenen Quellen der Routineversorgung sammelt und für die Forschung zusammenführt. Die verschiedenen Aspekte des BCs wurden von den überwiegend weiblichen Patienten gut angenommen. Die umfassende Unterstützung unserer Patient:innen für die Integration von RWD auf Patient:innenebene über verschiedene Silos und

Gesundheitsbereiche hinweg gibt uns eine hohe Flexibilität für die Durchführung klinischer, wissenschaftlicher und pharmazeutischer Forschung, auch unter Nutzung von KI-Methoden. Wir verfügen dabei über eine solide rechtliche Grundlage, die auf informierter, DSGVO konformer Einwilligung beruht. Motivationen und Ängste der Patient:innen werden mit einem begleitenden Evaluationsfragebogen exploriert, Analysen dazu folgen.

Offenlegungserklärung:

Markus Schröder ist bei der Serrala Group GmbH beschäftigt und hat in diesem Kontext Kontakt zur pharmazeutischen Industrie.

Waldemar Ockert und Dominykas Kriauciunas sind bei ZS Associates Inc. beschäftigt und haben in diesem Kontext Kontakt zur pharmazeutischen Industrie.

Das Projekt wird von ZS Associates Inc. finanziell unterstützt.

EV.04

Therapiekontinuität von TNFi-Biosimilars und ihren Originals in der Versorgung rheumatoider Arthritis: Einblicke von RABBIT

Franziska Frederking¹, Malte Kramer¹, Jörn Kekow^{2,3}, Henry Fricke-Wagner⁴, Marc Schmalzing⁵, Anja Strangfeld^{1,6}

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Germany

²Wissenschaftlicher Beirat, RABBIT, Berlin, Germany

³Helios Fachklinik Vogelsang-Gommern, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Vogelsang-Gommern, Germany

⁴Rheumatologische Praxis, Zwickau, Germany

⁵Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik II, Würzburg, Germany

⁶Charité Universitätsmedizin Berlin, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

Einleitung:

Mittlerweile ist die Verschreibung von TNFi-Biosimilars zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis in Deutschland gängige Praxis. Daten aus dem Versorgungsalltag zur Wirksamkeit und Sicherheit waren bislang rar, werden aber zunehmend verfügbar^{1,2}. Diese deuten auf die Gleichwertigkeit von Biosimilars und Originals hin.

Ziel der Auswertung war, die Therapiekontinuität zwischen TNFi-Biosimilars und ihren Originals für die Wirkstoffe Adalimumab (ADA), Etanercept (ETN) und Infliximab (IFX) mithilfe der Daten aus dem deutschen Biologika-Register RABBIT zu vergleichen.

Methoden:

Für die Analyse wurden Therapieepisoden von ADA, ETN und IFX ausgewertet, die zwischen der EU-Zulassung des ersten Biosimilars des jeweiligen Wirkstoffs und 06/2023 in RABBIT begonnen wurden (Tabelle 1). Die Therapiekontinuität wurde anhand von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Zudem wurden Hazard Ratios (HR) für den Therapieabbruch mittels nicht-adjustierter und adjustierter erweiterter Cox-Regression (Andersen-Gill) berechnet. Adjustiert wurde für Alter, Geschlecht und weitere krankheitsspezifische und sozioökonomische Faktoren. Ein Therapieabbruch wurde nur dann berücksichtigt, wenn er auf unerwünschte Ereignisse, Wirkversagen oder Non-Compliance zurückzuführen war (andere Gründe wurden zensiert). Die jeweilige Original-Therapie diente als Referenzgruppe für die Darstellung der HR.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 5.749 Therapieepisodes mit einem der drei Wirkstoffe im ausgewählten Zeitraum dokumentiert, wobei die Anzahl der Biosimilar-Therapieepisodes die der Original-Therapien deutlich überstieg (Tabelle 1). Patient:innen mit Biosimilar-Behandlung ähnelten denjenigen mit der entsprechenden Originalsubstanz in den meisten Charakteristika, waren jedoch vor einem Biosimilar-Therapiestart häufiger mit Methotrexat behandelt worden und hatten weniger b/tsDMARD-Vortherapien (Tabelle 1). Die nicht-adjustierten Kaplan-Meier-Kurven zeigten für ETN und IFX keine erkennbaren Unterschiede zwischen der Retention von Biosimilars und Originals (Abbildung 1), während die Wahrscheinlichkeiten für die Therapiekontinuität beim ADA-Original geringer waren (Abbildung 1). Ähnliches zeigten die HR für einen Therapieabbruch aus der nicht-adjustierten Cox-Regression (ADA: 0,83 [0,69-0,99], ETN: 0,96 [0,82-1,12], IFX: 1,02 [0,71-1,46]). Im adjustierten Modell wurde in keiner der Gruppen ein signifikanter Unterschied festgestellt. Die HR für den Abbruch betragen 0,92 [0,76-1,10] für ADA, 1,02 [0,86-1,20] für ETN und 1,12 [0,76-1,65] für IFX.

Schlussfolgerung:

Nach Adjustierung von Unterschieden in den Patient:innencharakteristika weisen TNFi-Biosimilars und Originals keinen signifikanten Unterschied bei der Therapiekontinuität auf. Diese Ergebnisse bestärken die derzeitige Sichtweise auf die Gleichwertigkeit von Biosimilars und Originals. Eine mögliche Limitation ist die geringere Anzahl an Original-Therapieepisodes im Vergleich zu den Biosimilars.

Tabelle 1: Patient:innencharakteristika zu Beginn einer Original- (BO) oder Biosimilar- (BS) Therapie für Adalimumab (ADA), Etanercept (ETN) und Infliximab (IFX). Werte sind als Anzahl (Prozent) oder Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

| | ADA BO | ADA BS | ETN BO | ETN BS | IFX BO | IFX BS |
|----------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| Erstes Einschussjahr | 2018 | | 2017 | | 2014 | |
| Anzahl an Therapieepisodes | 254 | 1857 | 352 | 2994 | 72 | 220 |
| Frauen | 200 (78.7) | 1350 (72.7) | 268 (76.1) | 2182 (72.9) | 49 (68.1) | 149 (67.7) |
| Alter (Jahre) | 57.1 \pm 12.5 | 58.5 \pm 12.4 | 58.8 \pm 13.7 | 60.2 \pm 12.6 | 55.5 \pm 12.2 | 56.7 \pm 13.0 |
| Krankheitsdauer (Jahre) | 11.1 \pm 8.2 | 10.5 \pm 9.1 | 11.7 \pm 9.3 | 9.9 \pm 8.6 | 12.1 \pm 9.7 | 11.2 \pm 9.7 |
| DAS28-BSG | 3.8 \pm 1.4 | 3.9 \pm 1.4 | 4.1 \pm 1.5 | 4.2 \pm 1.4 | 4.1 \pm 1.3 | 4.0 \pm 1.5 |
| Orale Glukokortikoidgabe | 144 (56.7) | 1082 (58.3) | 215 (61.3) | 1971 (65.9) | 56 (77.8) | 136 (61.8) |
| Methotrexat-Therapie | 66 (48.9) | 724 (55.2) | 76 (48.7) | 1141 (53.6) | 31 (63.3) | 100 (61.4) |
| # b/tsDMARD-Vortherapien | 2.0 \pm 1.7 | 1.2 \pm 1.5 | 1.6 \pm 1.7 | 0.9 \pm 1.3 | 2.9 \pm 2.3 | 2.2 \pm 2.3 |
| # Komorbiditäten | 2.1 \pm 2.0 | 2.0 \pm 1.9 | 2.4 \pm 2.1 | 2.2 \pm 2.0 | 1.8 \pm 2.2 | 1.6 \pm 1.8 |

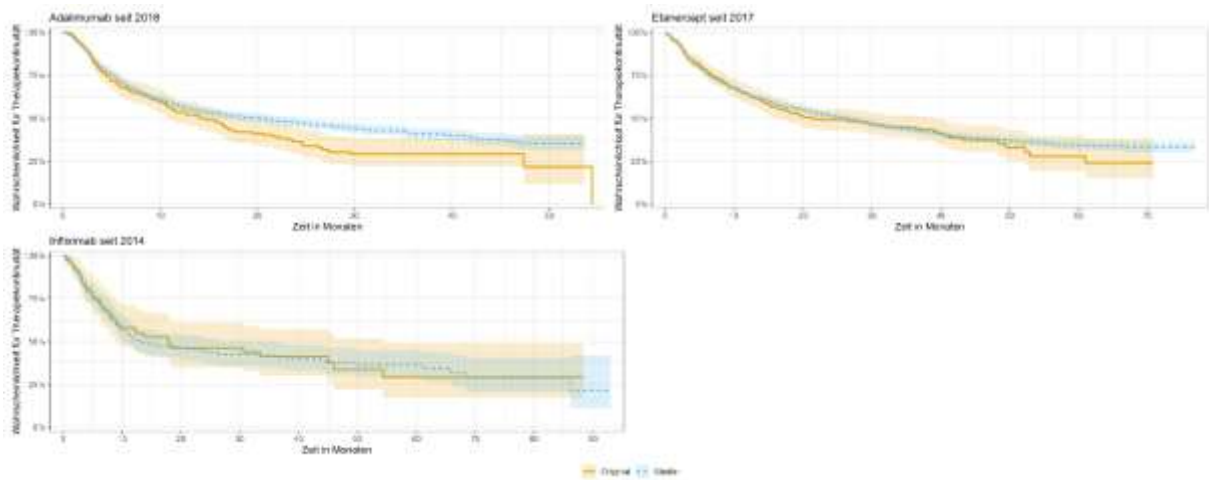


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven von Biosimilars und Originals für Adalimumab, Etanercept und Infliximab

Quellenangaben:

- 1 PMID: 34919663
- 2 PMID: 36943379

Offenlegungserklärung:

RABBIT wird derzeit gemeinsam von AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Alfasigma, Hexal, Lilly, MSD, Pfizer, Samsung Biogen, Sanofi, Biocon und UCB, sowie ehemals von Roche unterstützt. Die Studienleitung am DRFZ hat die volle akademische Freiheit.

EV.05

Einfluss einer Lebensstilberatung über eine mobile Applikation auf die Kontrolle der Krankheitsaktivität bei entzündlicher Arthritis: Eine einfach verblindete, randomisierte, kontrollierte Studie

Türker Kurt^{1,2}, Diana Vossen³, Falk Schumacher⁴, Johannes Strunk⁴, Dmytro Fedkov^{5,6}, Christine Peine⁵, Felix Lang⁵, Abdullah Khalil⁵, Ralph Brinks⁷, Stefan Vordenbäumen^{1,2}

¹St. Elisabeth Hospital - Meerbusch - Lank, Innere Medizin und Rheumatologie, Meerbusch

²Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Rheumatologie & Hiller Forschungszentrum, Düsseldorf, Germany

³Universitätsklinikum der Ruhr Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

⁴Krankenhaus Porz am Rhein, Klinik für Rheumatologie, Köln, Germany

⁵Midaia GmbH, Heidelberg, Germany

⁶Bogomolets Nationale Medizinische Universität, Abteilung für Innere Medizin 3, Kiew, Ukraine

⁷Universität Witten/Herdecke, Fakultät für Gesundheit (Department für Humanmedizin), Lehrstuhl für Medizinische Biometrie und Epidemiologie (MBE), Witten, Germany

Einleitung:

Mobile Applikationen (Apps) sind eine wichtige Quelle für Informationen über den Lebensstil, einschließlich Ernährung und allgemeine Gesundheit. Ein gesunder Lebensstil wird mit besseren Ergebnissen bei entzündlicher Arthritis in Verbindung gebracht.

Zielsetzung:

Es sollte untersucht werden, ob eine gezielte Lebensstil-Beratung durch eine App die Krankheitsaktivität von Arthritis-Patienten verbessern kann.

Methoden:

Patienten mit entzündlicher Arthritis (rheumatoide Arthritis (RA), Spondyloarthritis (SpA), Psoriasis-Arthritis (PsA)) wurden randomisiert, um entweder nur die von den Patienten berichteten Ergebnisse zu erfassen (Kontrollgruppe) oder zusätzlich eine 12-wöchige individualisierte Lebensstilberatung über die Mida Rheuma® App (Midaia GmbH, Deutschland) zu erhalten (Beratungsgruppe). Die Krankheitsaktivität wurde mittels RADAI, BASDAI oder DAPSA von einem gegenüber der Patientenzuordnung verblindeten Arzt gemessen und in Remission, niedrig, hoch oder moderat kategorisiert. Die Einhaltung einer gesunden mediterranen Diät wurde mit dem Mediterranen Diet Adherence Screener (MEDAS) beurteilt. Die statistische Analyse erfolgte mittels einer logistischen

Regression mit gemischten Effekten, angepasst an die Aktivität der Grunderkrankung, das Alter und das Geschlecht.

Ergebnisse:

158 Patienten (109 RA, 33 PsA, 16 SpA; 73% weiblich, $53,3 \pm 11,7$ Jahre) nahmen an der Studie teil, davon 74 in der Beratungsgruppe. Alle Patienten (Beratungs- und Kontrollgruppe) zeigten nach 12 Wochen eine Verbesserung im Sinne einer niedrigen Krankheitsaktivität oder Remission. Die Beratungs-Patienten hatten eine Odds Ratio (OR) von 2,8 (95% CI 1,1 - 7,2, $p = 0,035$), während die OR in der Kontrollgruppe nicht signifikant war $OR = 2,1$ (0,9 - 5,0, $p = 0,097$). In der Kontrollgruppe war die Wahrscheinlichkeit, einen MEDAS-Wert ≥ 4 zu erreichen, geringer ($OR = 0,16$ (0,03-0,77), $p = 0,02$), während dieser Trend in der Beratungsgruppe nicht beobachtet wurde ($OR = 0,54$ (0,06-4,63), $p = 0,6$). Darüber hinaus zeigten die Patienten in der Beratungsgruppe eine Tendenz zu einer besseren Einhaltung der mediterranen Diät (MEDAS) ($\beta = 0,35$ (-0,05 - 0,74), $p = 0,086$). In der Kontrollgruppe wurde dieser Trend nicht beobachtet ($\beta = 0,09$ (-0,29 - 0,46), $p = 0,64$). Signifikante Veränderungen bei den Maßen für körperliche Aktivität, psychisches Wohlbefinden und Lebensqualität konnte nicht beobachtet werden.

Schlussfolgerung:

Eine individualisierte Lebensstilberatung per App kann dazu beitragen, die Krankheitskontrolle bei Patienten mit entzündlicher Arthritis zu verbessern. Insbesondere die Initiierung von Änderungen der Ernährungsgewohnheiten könnte durch diese Strategie erreicht werden.

EV.06

Ein Drittel der Frauen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen hat Schwierigkeiten bei der Versorgung ihres Kindes

Yvette Meissner¹, Tim Filla^{2,13}, Jutta Richter^{2,13}, Tanja Ellmann¹, Peer Aries⁴, Cornelia Glaser⁵, Jörg Henes⁶, Matthias Schneider^{2,13}, Susanna Späthling-Mestekemper⁷, Christof Specker⁸, Angela Zink¹, Rebecca Fischer-Betz^{2,13}, Anja Strangfeld^{1,19}

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Berlin

²Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Rheumatologie, Düsseldorf

³Hiller Forschungszentrum, Düsseldorf

⁴Immunologikum Hamburg, Hamburg

⁵Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg

⁶Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie, klinische Immunologie und Autoimmunerkrankungen, Tübingen

⁷Rheumapraxis München-Pasing, München

⁸Kliniken Essen-Mitte, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Essen

⁹Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin

Einleitung:

Bei Frauen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE) kann die Versorgung eigener Kinder auf Grund körperlicher Einschränkungen beeinträchtigt sein, was zu Sorgen vor und während der Schwangerschaft führt [1]. Quantitative Daten zur Art der Schwierigkeiten in der kindlichen Versorgung gibt es bislang nicht, dies steht daher im Fokus dieser Analyse.

Methoden:

Das bundesweite, multizentrische, webbasierte Rhekiss-Register schließt Frauen mit verschiedenen ERE ein, die entweder eine Schwangerschaft planen oder bereits schwanger sind. Für die Analyse wurden Frauen ausgewählt, die ein Kind (oder mehrere Kinder) geboren haben und die im Rahmen der Teilnahme an Rhekiss innerhalb von 2 Jahren nach der Geburt Angaben zu eventuellen Schwierigkeiten bei der Versorgung gemacht haben. Antwortkategorien und Charakteristika der Patientinnen wurden deskriptiv analysiert, Freitextangaben zusammengefasst.

Ergebnisse:

Zwischen 09/2015 und 06/2023 endeten 1425 Schwangerschaften in Rhekiss mit einer Lebendgeburt. Insgesamt n=788 Frauen beantworteten die Frage zu Schwierigkeiten bei der kindlichen Versorgung, und n=255 (32%) gaben an, dass ihnen diese Probleme bereitet.

Das Durchschnittsalter lag bei Müttern mit und ohne Schwierigkeiten bei 33 Jahren (Tabelle). Sowohl die von Rheumatolog:in als auch von Patientin eingeschätzte Krankheitsaktivität war bei Frauen mit Schwierigkeiten höher. Ebenso berichteten diese häufiger von Schüben und einer ausgeprägteren Krankheitslast.

Der Anteil von Frauen mit Schwierigkeiten in der kindlichen Versorgung war besonders hoch bei den Diagnosen RA (42%), JIA (41%), SpA und PsA (jeweils 36%) sowie autoinflammatorisches Syndrom (32%, Tabelle). Die Abbildung gibt eine Übersicht über die Antwortkategorien abhängig von der Diagnose. Insgesamt gaben 45 Frauen „sonstige Gründe“ für Probleme an. Dies waren überwiegend Schmerzen (n=29, Angabe im Freitext), meist in Gelenken, im Rücken oder verursacht durch einen Kaiserschnitt (n=12, n=7, n=3).

Schlussfolgerung:

Jede dritte Mutter mit ERE hat Schwierigkeiten, ihr Kind innerhalb von 2 Jahren nach der Geburt zu versorgen. Abhängig von der ERE werden die Probleme meist auf Grund einer beeinträchtigten Handfunktion und beim Heben des Kindes verursacht oder durch Erschöpfung. Frauen mit Schwierigkeiten weisen häufiger Schübe sowie eine höhere Aktivität der ERE und Krankheitslast auf als Frauen ohne Schwierigkeiten. Daher sollte auch nach der Geburt der Fokus in der rheumatologischen Betreuung auf einer effektiven Krankheitskontrolle liegen, um den Frauen ein normales Familienleben zu ermöglichen.

Quellenangaben:

1 Rebic N et al. Arthritis Res Ther 2021;23(1):123.

Offenlegungserklärung:

Rhekiss ist ein gemeinsames Forschungsprojekt des DRFZ Berlin und des Rheumazentrums Rhein-Ruhr e.V., Düsseldorf. YM: keine. TF: keine. JGR: keine. PA: Beratertätigkeit für AbbVie und Chugai. CG: keine. JH: Vortragshonorare von AbbVie, Astra-Zeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Janssen, Lilly, Miltenyi, Neovii, Novartis, Pfizer, Roche, SOBI, Otsuka und UCB. MS: keine. SSM: Vortragshonorare und Beratertätigkeit für Abbvie, Astra Zeneca, BMS, Gilead, Grünenthal, GSK, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und UCB. CS: keine. AZ: keine. RFB: keine. AS: keine.

EV.07

Verlauf von Rehabilitationsmaßnahmen und Einfluss der Corona-Pandemie in rheumatologischen Versorgungszentren (Kerndokumentation) im Vergleich zu den allgemeinen DRV-Maßnahmen

Katja Thiele¹, Dirk Meyer-Olson^{2,3}, Uta Kiltz^{4,5}, Benjamin Köhler⁶, Susanna Späthling-Mestekemper⁷, Johanna Callhoff^{1,8}, Katinka Albrecht¹

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Germany

²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Germany

³m&i Fachklinik Bad Pyrmont/MVZ Weserbergland, Rheumatologie und Immunologie, Bad Pyrmont, Germany

⁴Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Germany

⁵Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

⁶Rheumzentrum Ratingen, Ratingen, Germany

⁷Rheumapraxis München-Pasing, München, Germany

⁸Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Berlin, Germany

Einleitung:

Durch verbesserte medikamentöse Therapieoptionen kann die Krankheitsaktivität der meisten entzündlich-rheumatischen Erkrankungen weitgehend kontrolliert werden. Es gibt wenig Informationen darüber, wie sich die verbesserte immunologische Kontrolle auf die Teilhabe auswirkt und welche Rolle das in der allgemeinen Versorgung spielt. Rheumatologische Patient:innen können Rehabilitationsmaßnahmen in Anspruch nehmen, um ihre Teilhabe aufrecht zu erhalten oder wiederherzustellen. Die Deutsche Rentenversicherung (DRV) erfasst alle Rehabilitationsmaßnahmen unabhängig von ihrer fachärztlichen Versorgung. Die Kerndokumentation der regionalen kooperativen Rheumazentren rekrutiert Patient:innen aus rheumatologischen Schwerpunktpraxen. In dieser Arbeit werden Entwicklungen der rehabilitativen Versorgung in beiden Gruppen untersucht.

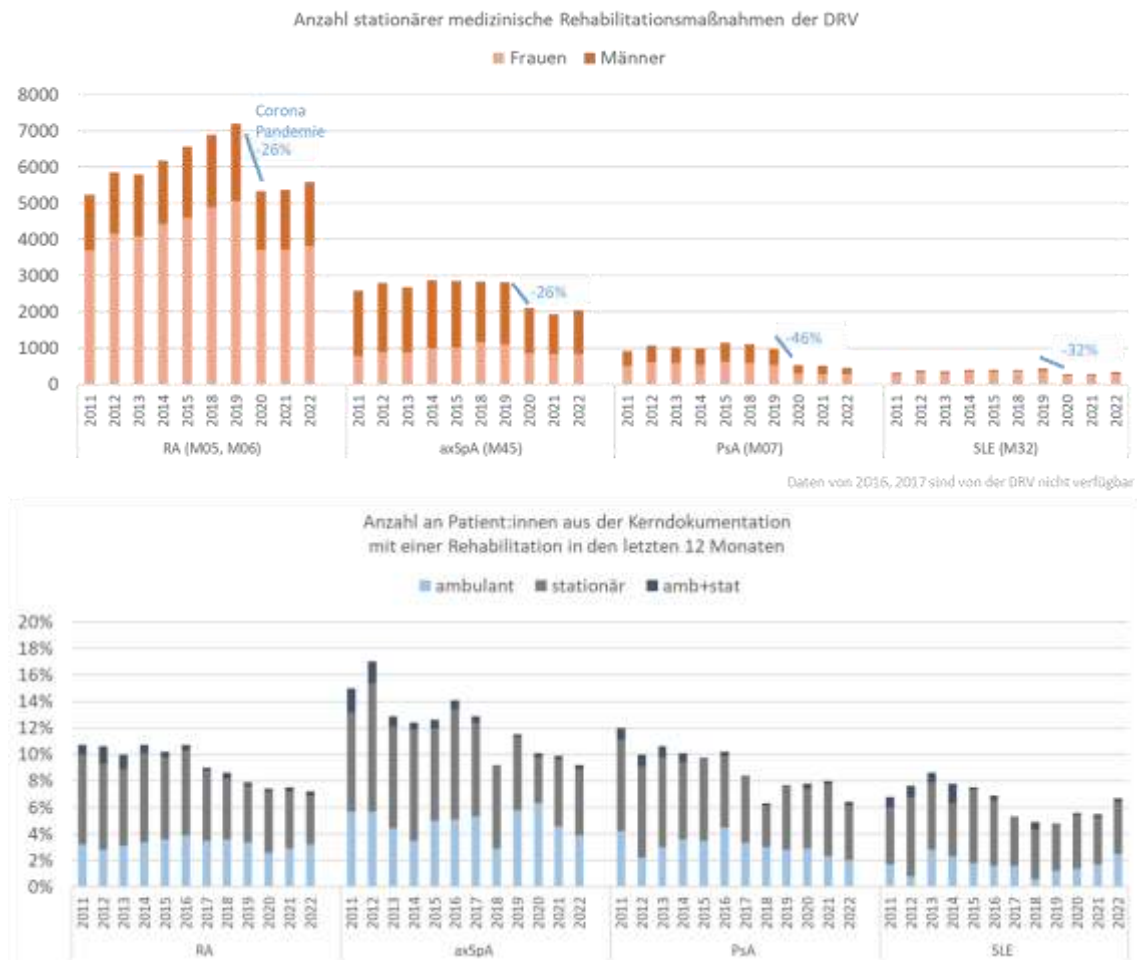
Methoden:

Es werden Entwicklungen in der Fallzahl stationärer Rehabilitationsmaßnahmen (DRV) und im Anteil an Patient:innen (Kerndokumentation) mit einer Rehabilitationsmaßnahme bei rheumatoider Arthritis (RA), axialer Spondyloarthritis (axSpA), Psoriasis-Arthritis (PsA) und systemischem Lupus erythematodes (SLE) in den Jahren 2011-2022 dargestellt. Mit dem aktuellsten Datensatz aus der Kerndokumentation von 2022 wurde untersucht, welche Faktoren (soziodemographisch, Krankheitsaktivität, Erwerbstätigkeit, Funktionseinschränkungen (FFbH, BASFI), und Krankheitslast (RAID) mit einer häufigeren Rehabilitation einhergehen.

Ergebnisse:

Die Zahl stationärer Rehabilitationsmaßnahmen der DRV stiegen von 2011-2019 von 5.241 auf 7.200 (RA), von 2.577 auf 2.818 (axSpA), von 906 auf 978 (PsA), und von 313 auf 426 (SLE). 2020 brachen die Rehabilitationsmaßnahmen ein, bei RA/axSpA um 26%, bei PsA um 46% und bei SLE um 32%. In 2022 stiegen sie wieder an (s. Abb. 1). In der Kerndokumentation sank von 2011-2022 der Anteil an Patient:innen mit einer Rehabilitation 11% auf 7% (RA), von 15% auf 9% (axSpA) und von 12% auf 6% (PsA). Bei SLE lag er in beiden Jahren bei 7%. Patient:innen aus der Kerndokumentation mit Funktionseinschränkungen, aktiver Erkrankung, hoher Krankheitsbelastung und langer Arbeitsunfähigkeit oder Arbeitslosigkeit hatten häufiger eine Rehabilitation als Patient:innen mit normaler Funktion, geringer Krankheitsaktivität bzw. uneingeschränkter Teilhabe (s.Tab.1).

Abb. 1 Stationäre Rehabilitationsmaßnahmen der Deutschen Rentenversicherung und Anteil an Patient:innen aus der Kerndokumentation mit einer Rehabilitationsmaßnahme 2011-2022



| Tab. 1 Anteil an Patient:innen mit Rehabilitationsmaßnahme in den letzten 12 Monaten (%) Daten aus dem Jahr 2022 | | | | | |
|---|-------------------------------------|-----------|-----------|----------|----------|
| | | RA | axSpA | PsA | SLE |
| N | | 5014 | 1093 | 1517 | 718 |
| % mit Reha (N) | | 7,3 (366) | 9,2 (101) | 6,4 (97) | 6,7 (48) |
| Geschlecht | weiblich | 7 | 8,3 | 7,4 | 6,6 |
| | männlich | 7,9 | 9,8 | 5,3 | 7,4 |
| Beschwerdedauer | ≤ 2 Jahre | 8,1 | 7,7 | 9,2 | 11,9 |
| | 2-10 Jahre | 7,7 | 12 | 6,1 | 7 |
| | >10 Jahre | 6,7 | 8,4 | 6,2 | 6,2 |
| FFbH Funktion | > 70 normale | 5,4 | 7,4 | 4,9 | 4,3 |
| | ≤ 70 eingeschränkte Funktion | 10,4 | 8,1 | 8,2 | 12,3 |
| BASFI Funktion | 0-2 normale | | 6,4 | 4,6 | |
| | 3-4 mittlere Funktionseinschränkung | | 8,6 | 13,2 | |
| | >4 schwere Funktionseinschränkung | | 14,2 | 10 | |
| RAID Krankheitslast | 0-3 keine/leichte | 4,9 | 6,8 | 3,6 | 4 |
| | 4-6 moderate Krankheitslast | 8,4 | 12 | 9,9 | 9,1 |
| | 7-10 hohe Krankheitslast | 14 | 12 | 12 | 14 |
| Arbeitsunfähigkeit (AU) Woche | bis zu 1 | 8,5 | 6,8 | 7,7 | 29 |
| | bis zu 2 Wochen | 20 | 22 | 8,8 | 0 |
| | bis zu 4 Wochen | 15 | 24 | 20 | 18 |
| | bis zu 6 Monate | 22 | 24 | 19 | 0 |
| | bis zu 12 Monate | 32 | 48 | 29 | 33 |
| Krankheitsaktivität (NRS) keine/niedrig | 0-3 | 5,1 | 6,2 | 3,8 | 4 |
| | 4-6 moderat | 9,2 | 13 | 8,5 | 10 |
| | 7-10 hoch | 12 | 11 | 11 | 10 |
| Berufliche Situation | | | | | |
| vollzeit erwerbstätig | | 7,6 | 8,1 | 4,5 | 5,5 |
| teilzeit erwerbstätig | | 6,7 | 11 | 10 | 5,3 |
| arbeitslos | | 14 | 22 | 19 | 27 |
| Dargestellt sind die prozentualen Anteile an Patient:innen mit einer Rehabilitation (zB. RA-Patient:innen mit FFbH ≤ 70 hatten zu 10% eine Reha).NRS Numerische Rating Skala. AU bezieht sich auf die letzten 12 Monate | | | | | |

Schlussfolgerung:

Die Daten der DRV zeigen einen kontinuierlichen Anstieg der Rehabilitationsmaßnahmen bis 2019 und einen Einbruch während der Corona Pandemie. In der Kerndokumentation ging der Anteil an Patient:innen mit einer Reha-Maßnahme besonders bei axSpA und PsA zurück, ein Einbruch während der Corona-Pandemie zeigte sich nicht. Hohe Krankheitsaktivität, eingeschränkte Arbeitsfähigkeit, Funktionseinschränkungen und hohe Krankheitslast waren relevante Faktoren für die

Inanspruchnahme einer Rehabilitation. Die Auswertung gibt einen Eindruck über die rehabilitative Versorgung in rheumatologischen Schwerpunktzentren im Vergleich zur Gesamtbevölkerung.

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, GALAPAGOS, GSK, Medac, Pfizer und UCB.

EV.08

Patient journey to diagnosis and treatment of hypereosinophilic syndrome in Europe and the United States: evidence from a real-world survey in clinical practice

Paul Dolin¹, Priya Jain¹, Jennifer Rowell², Christopher Edmonds³, James Eudicone⁴, Paul Flynn¹, Daniel Mascia⁵, James Siddall⁵, Tia Pennant⁵, Jessica Robinson⁵, Stephanie Chen⁶

¹AstraZeneca, BioPharmaceuticals Medical, Cambridge, Vereinigtes Königreich

²AstraZeneca, Market Access and Pricing, Cambridge, Vereinigtes Königreich

³AstraZeneca, Market Access and Pricing, Gaithersburg, MD, United States

⁴AstraZeneca, BioPharmaceuticals Medical, Wilmington, DE, United States

⁵Adelphi Real World, Bollington, Cheshire, Vereinigtes Königreich

⁶AstraZeneca, BioPharmaceuticals Medical, Gaithersburg, MD, United States

Introduction:

Hypereosinophilic syndrome (HES) is characterised by persistent hypereosinophilia in the blood or tissue, associated with eosinophil-mediated organ damage. HES pathophysiology is heterogeneous with varying symptom severity. Patients with HES face debilitating symptoms often requiring hospitalisation and cycling between multiple physicians, resulting in substantial disease burden exacerbated by referral, diagnostic and treatment delays. This study characterised the patient journey to diagnosis and treatment of HES.

Methods:

Descriptive analyses were performed on interim data from the Adelphi Real World HES Disease Specific Programme™, a cross sectional survey of physicians and their patients in Europe and the United States from July–December 2023. Physicians managing ≥ 3 patients with HES per month provided data for 2–4 consecutively consulting patients, reporting demographics, disease milestones, symptoms and severity. Data were collected on patients with HES without an identifiable non-hematologic secondary cause, excluding clonal HES (genetic overproduction of eosinophils) and reactive HES (from underlying conditions such as malignancies or infections).

Results:

In total, 103 physicians provided data on 398 patients. Mean (standard deviation [SD]) patient age was 43.6 (16.1) years; 62% were male. Mean (SD) time from symptom onset to first consultation was 3.1 (5.4) months and to diagnosis was 7.9 (9.9) months. See Figure for patient journey.

Before diagnosis, patients (n=383) consulted a mean (SD) of 2.6 (2.1) different physicians, undergoing multiple reviews by: primary care physicians (44%, mean [SD] 2.5 [1.2] visits), allergists/immunologists (33%, 2.1 [1.1] visits), haematologists (31%, 2.2 [1.7] visits), internists (26%, 1.9 [0.7] visits) and pulmonologists (23%, 1.8 [0.7] visits). Patients (n=117) consulted physicians a mean (SD) of 4.2 (3.6) times before diagnosis. Based on physician assessment, most patients (74%) had moderate/severe disease at diagnosis; common symptoms are reported in the Figure. Regarding treatment, patients (n=393) consulted a mean (SD) of 1.8 (1.6) different physicians, commonly haematologists (41%), pulmonologists (19%) and allergists/immunologists (17%), and had a mean (SD) of 7.3 (6.9) consultations in 12 months before survey completion. At survey completion, 22% of patients had moderate/severe disease.

Conclusion:

Patients with HES experience multiple referrals and diagnostic delays, underscoring a need for greater disease awareness.

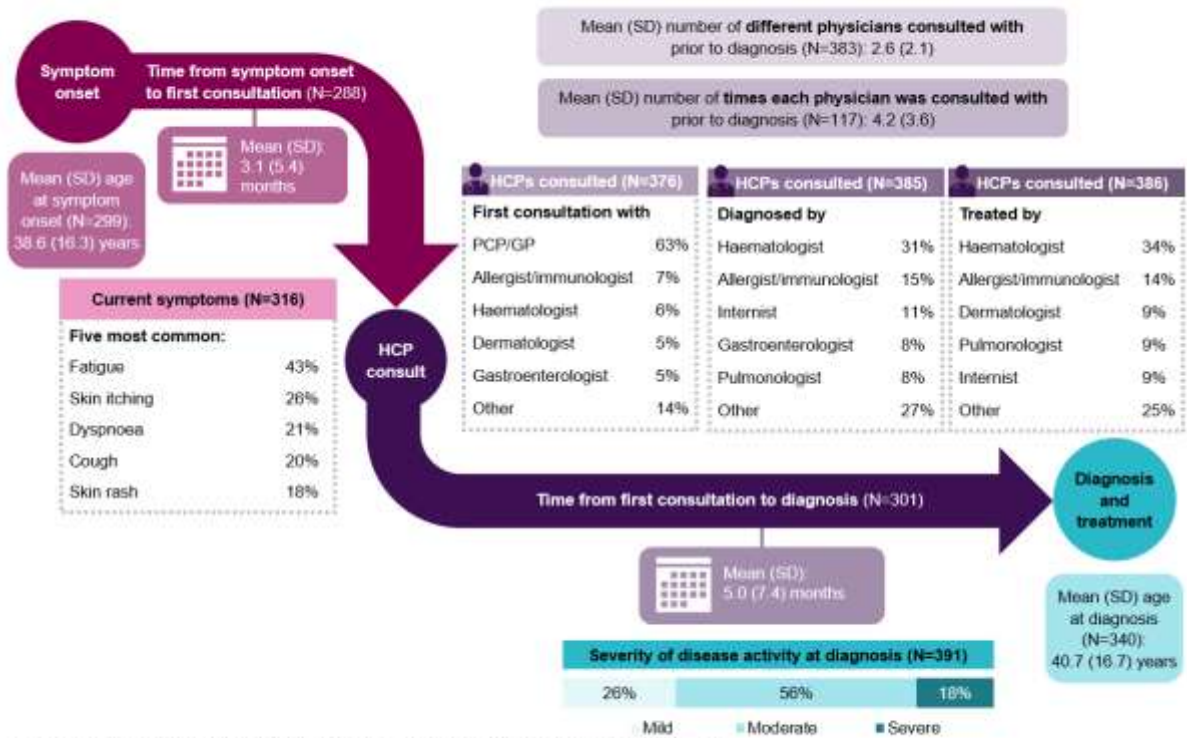
Abstract previously presented at EHA 2024.

Disclosure Statement:

Paul Dolin, Priya Jain, Jennifer Rowell, Chris Edmonds, James Eudicone, Paul Flynn, and Stephanie Yanjing Chen are employees of AstraZeneca.

This study was sponsored by AstraZeneca. Medical writing support, under the direction of the authors, was provided by Stephanie Pruden, BSc (Hons) of Ashfield MedComms, an Inizio Company, and was funded by AstraZeneca, in accordance with Good Publication Practice (GPP) guidelines (<https://www.ismpp.org/gpp-2022>).

Figure. Patient journey from onset of HES symptoms to diagnosis and treatment



N numbers vary between different journey stages; all results are from patients with available data.
 GP, general practitioner, HCP, healthcare professional, HES, hypereosinophilic syndrome, N, number of patients, PCP, primary care physician, SD, standard deviation.

EV.09

Elektronische Gesundheitskompetenz und Krankheitsaktivität bei Menschen mit rheumatischen Erkrankungen: Daten einer Querschnittuntersuchung

Nasim Nakhost Lotfi¹, Helga Radner¹, Paul Studenic¹

¹Medical University Vienna, Department of Internal Medicine III, Division of Rheumatology, Vienna, Austria

Hintergrund:

Digitale Ressourcen stellen eine bedeutsame Hilfe zur Patient*innenaufklärung und auch im Patient*innen-Selbstmanagement dar. Die Nützlichkeit dieser Ressourcen hängt jedoch von der elektronischen Gesundheitskompetenz (eHealth Literacy=eHL) der Patient*innen ab, einem vielschichtigen Fähigkeitsset, das ermöglicht, Gesundheitsinformationen aus elektronischen Quellen zu suchen, verstehen und zu nutzen. Trotz wachsender Bedeutung fehlen umfassende Daten bezüglich eHL-Niveaus bei Patient*innen mit rheumatischen Erkrankungen.

Methoden:

Alle Patient*innen (≥18 Jahre), die ab Juni 2023 die rheumatologische Ambulanz der Medizinischen Universität Wien aufsuchten, wurden gebeten, einen validierten 8-Item-Fragebogen (Gr-eHeals), mit einer Gesamtpunktzahl von 1 (am wenigsten) bis 5 (am besten) zur eHL auszufüllen. Geschlecht, Alter und Diagnose wurden ebenso erfasst. Bei entzündlichen Arthritiden (rheumatoide Arthritis [RA], psoriatische Arthritis [PsA] und axiale Spondyloarthritis [axSpA]) wurden die Daten zusätzlich mit bestehenden Patient*innenregistern verknüpft, um Zusammenhänge zwischen eHL und Krankheitsaktivität zu untersuchen. Die Kohorte wurde in Quartile nach Gr-eHeals eingeteilt. Unterschiede in Krankheitsaktivitätsoutcomes (CDAI, cDAPSA, BASDAI, Schmerzen & Fatigue(VAS/10), Evaluator Global Assessment [EGA], Patient Global Assessment [PGA], Anzahl Geschwollener Gelenke [SJC] und schmerzender Gelenke [TJC]) wurden zwischen jenen verglichen, die in den niedrigsten 25% und den höchsten 25% der Gr-eHeals lagen (niedriges eHL ≤25%, hohes eHL ≥25%).

Ergebnisse:

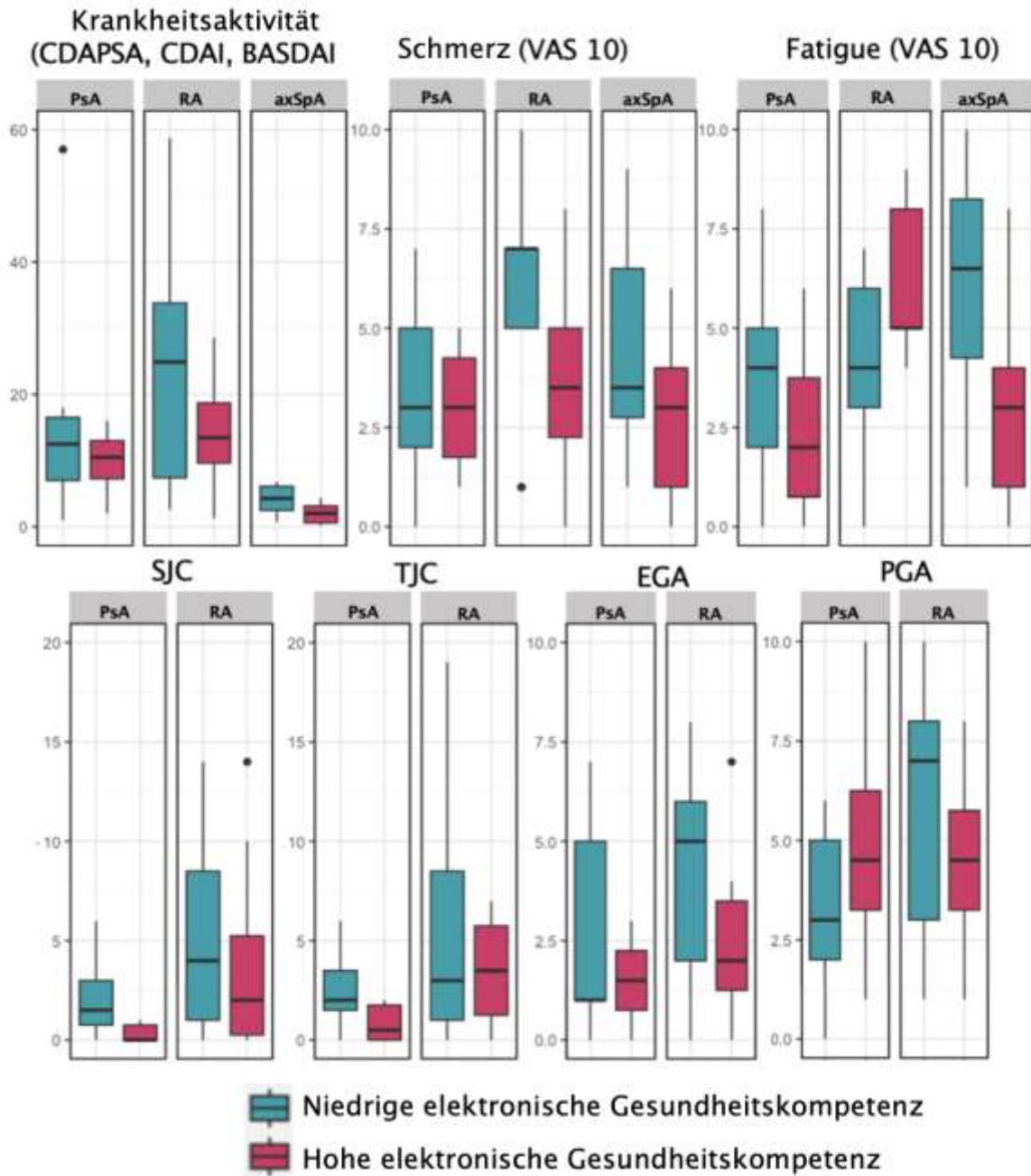
Von 445 Teilnehmer*innen wurden 384 (Durchschnittsalter: 52.3±16.2, 71.6% weiblich, Gr-eHeals: M: 3.6±1.2) mit vollständigen Fragebögen (RA (n=96), PsA&axSpA (n=79), Myositis&Vaskulitis (n=35), Kollagenosen (n=90) und diverse (n=84)) eingeschlossen. Mit zunehmendem Alter wurden abnehmende Gr-eHeals-Scores beobachtet, während keine Unterschiede zwischen Geschlechtern oder Krankheitsentitäten festgestellt wurden. Patient*innen mit RA und axSpA mit höherer eHL zeigten niedrigere CDAI/BASDAI Scores als solche mit niedrigerer eHL. Weiteres konnten numerische

Unterschiede bei ärztlicher Krankheitsaktivität wie SJC, TJC und EGA, mit meist höheren Werten in der Gruppe mit niedrigem eHL, sowie bei patient*innenbezogenen Ergebnissen (Schmerzen, Fatigue) aufgezeigt werden. Diese Ergebnisse waren nicht bei allen Entitäten kongruent (Abbildung 1).

Schlussfolgerung:

Dies ist eine der größten Studien, zur eHL bei Menschen mit rheumatischen Erkrankungen. Wie erwartet, ist diese Kompetenz bei älteren Patient*innen unabhängig von der Diagnose geringer ausgeprägt. Patient*innen mit hohem eHL scheinen eine geringere Krankheitsaktivität bei RA und axSpA aufzuweisen. Weitere Analysen in diesem Kontext sind unerlässlich, um den Einfluss von Faktoren zu verstehen, die zur Verbesserung der Behandlung chronisch rheumatischer Erkrankungen beitragen.

Abbildung 1: elektronische Gesundheitskompetenz und Krankheitsaktivität



EV.10

RFA (Rheumatologische Fachassistenz) basierte Sprechstunde: Struktur, Effizienz und Beurteilung durch die Patienten

Kristin Burigk¹, Sonja Baltrusch¹, Monika Ronneberger¹, Praxedis Rapp¹, Jörg Wendler¹, Florian Schuch¹, Stefan Kleinert¹

¹Praxisgemeinschaft Rheumatologie – Nephrologie, Erlangen

Einleitung:

Seit der Weiterbildung der Medizinischen Fachangestellten zur Rheumatologischen Fachangestellten (RFA) (1) und aufgrund der Knappheit der ärztlichen Ressource wurde die Delegation ärztlicher Leistungen zunehmend in der Rheumatologie etabliert (2) und auch die Gleichwertigkeit einer RFA basierten Sprechstunde gezeigt (3)

Methoden:

Es erfolgte eine Umstrukturierung der bisherigen RFA basierten Sprechstunde. Zuvor wurden einzelne, beim letzten Besuch festgelegte Patienten von einer RFA im Tagesablauf des Arztes standardisiert anamnestiziert, die Mehrzahl der Patienten wurden vom Rheumatologen ohne RFA-Unterstützung gesehen. In der neuen RFA basierten Sprechstunde wurde die Patientenanzahl verdichtet. Es wurden alle Patienten standardisiert von der RFA anamnestiziert und anschl. vom Rheumatologen untersucht. Im Rahmen dieser Umstellung wurden die Praxisabläufe umstrukturiert, um Ressourcen effizienter zu nutzen. Die Patienten wurden anschl. mittels Feed-back-Bogen (Skalierung 0-10) schriftlich zu den neuen Abläufen befragt.

Ergebnisse:

Der Ablauf vor uns nach der Umstrukturierung ist in der Abb. 1 bzw. Abb. 2 dargestellt. Hier wurde insbesondere die Ressource Anmeldung entlastet. Eine Beschreibung des Standardablaufs wurde (4) bereits vorgestellt.



Abb. 1: Ablauf übliche nicht RFA-basierte Sprechstunde vor Umstrukturierung. In rot: Ressource Anmeldung.

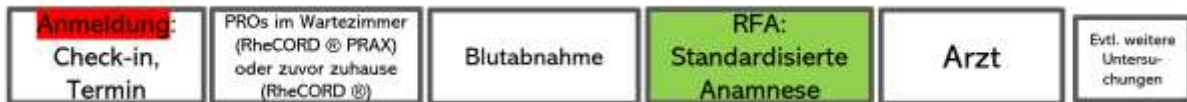


Abb. 2: Ablauf nach Umstrukturierung und unter Verwendung der RFA basierten Sprechstunde. In rot die deutlich weniger beanspruchte Ressource Anmeldung. In grün: die neue RFA basierte Sprechstunde.

| | Anzahl | Mittl. Alter Jahre | Mittl. KH-Dauer Jahre | Mittl. DAS28-CRP | Mittl. DAPSAASDAS-CRP | Mittl. BASDAI | Mittl. FFbH | Mittl. PHQ-4 | ts/bDMARD (%) | |
|--------------|--------|-----------------------|--------------------------|---------------------|--------------------------|------------------|-------------|--------------|------------------|----------|
| Gesamt | 124 | 61,2 (14,2) | 15,6 (11,8) | - | - | - | 78,8 (20,9) | 2,8 (2,6) | 59 (55,7) | |
| Männlich | 55 | 59 (14,2) | 14,2 | - | - | - | 81,3 (20,0) | 2,6 (2,6) | 25 (52,1) | |
| Weiblich | 69 | 62,9 (14,1) | 14,1 | - | - | - | 76,8 (21,5) | 3,0 (2,6) | 32 (55,2) | |
| RA, RF- | 26 | 67 (12,7) | 14,8 (13,0) | 2,3 (0,8) | - | - | 76,8 (21,1) | 3,4 (2,8) | 7 (27,9) | |
| RA, RF+ | 44 | 63,7 (13,6) | 17,7 (10,4) | 2,3 (0,9) | - | - | 72,7 (22,2) | 3,0 (2,5) | 26 (59,1) | |
| PsA | 22 | 53,4 (15,8) | 10 (8,6) | - | 6,1 (5,1) | - | 88,5 (17,9) | 2,3 (3,0) | 16 (72,7) | |
| AzSpA | 14 | 54,5 (12,5) | 23,7 (12,6) | - | - | 2,6 (0,9) | 4,6 (1,8) | 76,9 (19,2) | - | 9 (64,3) |
| Verschiedene | 18 | 61,1 (12,0) | 12,2 (12,8) | - | - | - | 85,8 (17,2) | 2,3 (2,0) | - | |

Tab. 1: Patientencharakteristika der Befragung. In Klammer Standardabweichung, sofern nicht anders angegeben. * ohne Verschiedene

| FRAGE | Durchschnitt (0 bis 10) |
|--|----------------------------|
| X. Mal | 1,2 |
| Praxisabläufe überwiegend gut - schlecht | 1,1 |
| Zeitersparnis trifft zu - trifft nicht zu | 2,6 |
| Sprechstunde mit RFA zuerst gut - schlecht | 1,2 |
| Arzt ausreichend Zeit trifft zu - trifft nicht zu | 0,8 |
| Möglichkeit mich zu informieren besser - schlechter | 1,7 |
| Alle Fragen gestellt und beantwortet trifft zu - trifft nicht zu | 0,7 |
| Beim nächsten Mal möchte ich diese Sprechstunde wieder trifft zu - trifft nicht zu | 1,2 |

Tab. 2: Durchschnittliche Antwort der Patienten, 0= besser oder trifft zu, 10 = schlechter oder trifft nicht zu. X. Mal: Der Pat. war zum X.ten Mal in der RFA basierten Sprechstunde.

Schlussfolgerung:

Die neue RFA basierte Sprechstunde wurde von den Patienten sehr gut akzeptiert und als sehr gut bewertet. Die Möglichkeit sich zu informieren, wurde als besser eingeschätzt. Durch die Umstrukturierung wurde der Ressourcenaufwand an anderer Stelle innerhalb der Praxis reduziert.

Quellenangaben:

1. Schuch F, Kern P, Kreher G, Kruger K, Wendler J, Fiehn C. [Curriculum for "Rheumatology health professionals DGRh-BDRh" as a way of qualification for clinical nursing specialists : Concept and results of an evaluation]. Z Rheumatol. 2011;70(8):670-7.
2. Krause A, Schuch F, Braun J, Gauler G, Hoepfer K, Kruger K, et al. [Delegation of medical tasks in rheumatology]. Z Rheumatol. 2020;79(2):123-31.
3. Hoepfer JR, Zeidler J, Meyer SE, Gauler G, Steffens-Korbanka P, Welcker M, et al. Effect of nurse-led care on outcomes in patients with ACPA/RF-positive rheumatoid arthritis with active disease undergoing treat-to-target: a multicentre randomised controlled trial. RMD Open. 2021;7(1).
4. Kleinert S, Burigk K, Baltrusch S, Ronneberger M, Rapp P, Wendler J, et al. Patientenfeedback zur neuen Tablet-App RheCORD-PRAX[®]. Deutscher Rheumatologiekongress 2022, 50 Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). 2022.

Offenlegungserklärung:

SK ist Gesellschafter der RheumaDatenRhePort G.b.R. Diese ist Kommanditist der Rhecord Healthcare GmbH & Co. KG, Banhhofstr. 32, 82152 Planegg, die RheCORD[®] vertreibt.

EV.11

Potentielle Einflussfaktoren auf die Entwicklung von opportunistischen Pilzinfektionen bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis

Alina Purschke¹, Martin Schäfer¹, Bernhard Manger^{2,3}, Matthias Schneider^{2,4}, Martin Feuchtenberger⁵, Charlotte Möbius⁶, Anja Strangfeld^{1,7}

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Germany

²Wissenschaftlicher Beirat, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Berlin, Germany

³Universitätsklinikum Erlangen, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Germany

⁴Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Rheumatologie, Düsseldorf, Germany

⁵Rheumatologe, Burghausen, Germany

⁶Rheumatologin, Schwerin, Germany

⁷Charité Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, Germany

Einleitung:

Opportunistische Pilzinfektionen (OPI) sind seltene, aber lebensbedrohliche Infektionen bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis (RA)¹. Die Datenlage zu Inzidenz und Risikofaktoren ist aufgrund kleiner Fallzahlen und uneinheitlicher Diagnosekriterien in Studien begrenzt. Ziel dieser Studie war daher, Zusammenhänge zwischen demographischen und klinischen Merkmalen, RA-Therapien und der Entwicklung von OPI bei RA-Patient:innen zu untersuchen.

Methoden:

Die dem Biologikaregister RABBIT zwischen 05/2001 und 12/2022 gemeldeten Pilzinfektionen wurden als opportunistisch gewertet, wenn sie den Konsensdefinitionen von Winthrop et al.² entsprachen oder eine Ösophagitis verursachten. Diese Fälle wurden 1:5 zu Patient:innen ohne Pilzinfektion nach Alter (± 3 Jahre) und Einschlussjahr (± 1 Jahr) gematcht. Zusammenhänge zwischen der Entwicklung von OPI und demographischen und klinischen Charakteristika bei der letzten Visite vor Pilzdiagnose (siehe Tabelle 1) wurden mittels multivariater logistischer Regression untersucht. Dabei wurden Geschlecht, Rauchstatus, Krankheitsdauer, Glucocorticoide (GC), Krankheitsaktivität (DAS28-BSG), Summe relevanter Komorbiditäten (siehe Tabelle 1), b/tsDMARD-Therapie, Anzahl der Vortherapien und Art der Einrichtung analysiert. Fehlende Werte wurden mittels Mehrfachimputation ersetzt.

Ergebnisse:

Von 20.907 RA-Patient:innen mit einer Gesamtbeobachtungszeit von 101.778 Patient:innenjahren (PJ) entwickelten 105 eine opportunistische Pilzinfektion (Inzidenzrate: 1,03/1.000 PJ). Davon waren 60 %

Infektionen mit *Candida* spp., 20 % mit *Pneumocystis jirovecii*, 7 % mit *Aspergillus* spp. und 13 % mit einem unbekanntem Pilz. Neunzehn Patient:innen starben an oder mit der Infektion (18 % aller OPI und 34 % der 56 invasiven OPI). Höhere Krankheitsaktivität (OR 1,18; 95 % KI: 1,01 - 1,37 pro DAS28-BSG-Punkt), eine tägliche Prednisolon-Äquivalentdosis von > 5 mg (OR 2,11; 95 % KI: 1,16 - 3,82), (Ex-)Rauchen bei Männern (OR für (Ex-)Raucher vs. Nie-Raucherinnen: 2,69; 95 % KI: 1,58 - 4,59), eine höhere Anzahl relevanter Komorbiditäten (OR 1,62; 95% KI: 1,29 - 2,03 pro zusätzlicher Komorbidität) und die Art der behandelnden Einrichtung (OR für Klinik vs. Praxis: 1,39; 95% KI: 1,00 - 1,92) waren mit einer höheren Chance eine OPI zu entwickeln assoziiert (siehe Abbildung 1).

Schlussfolgerung:

Unsere Studie unterstreicht die Seltenheit von OPI bei RA-Patient:innen, zeigt jedoch eine beachtliche Mortalität. Die Entwicklung von OPI war mit höherer Krankheitsaktivität, Einnahme von GC > 5 mg/d, (Ex-)Rauchen bei Männern und mehr relevanten Komorbiditäten assoziiert. Weitere Forschung ist unerlässlich, um den Einfluss unterschiedlicher DMARDs und kausale Zusammenhänge zu untersuchen.

Tabelle 1: Patient:innenmerkmale/RA-Therapien zur Visite vor der Pilzdiagnose bzw. äquivalentem Messzeitpunkt bei Kontrollen (Patient:innen ohne Pilzdiagnose). Werte sind in % oder als Mittelwert ± SD angegeben.

| | Fälle | Kontrolle n** | | Fälle | Kontrollen ** |
|-----------------------------|-------------|------------------|---|-------|------------------|
| n | 105 | 523 | n | 105 | 523 |
| davon invasiv | 53 % | NA | davon invasiv | 53 % | NA |
| Frauen | 58 % | 74 % | ≥ 1 relevante Komorbidität [†] | 66 % | 36 % |
| Alter [§] [Jahre] | 65,4 ± 11,6 | 65,4 ± 11,4 | Diabetes mellitus | 25 % | 14 % |
| Krankheitsdauer [Jahre] | 13,2 ± 10,9 | 13,7 ± 10,1 | (Z.n.) Krebserkrankung | 9 % | 6 % |
| Seropositiv | 74 % | 70 % | chron. Nierenerkrankung | 15 % | 8 % |
| DAS28-BSG | 4,1 ± 1,6 | 3,6 ± 1,5 | chron. Lebererkrankung | 8 % | 4 % |
| Orale GC [‡] | 77 % | 60 % | chron. Lungenerkrankung | 31 % | 13 % |
| GC-Dosis ^{**} [mg] | 6,6 ± 4,2 | 5,7 ± 4,2 | Autoimmunerkrankung (ohne RA) | 8 % | 6 % |
| GC > 5 mg/d ^{**} | 39 % | 25 % | Blutbildungsstörung | 8 % | 2 % |
| DMARD-Therapie | 92 % | 93 % | Krankenhausaufenthalte, letzte 12 Mo | 31 % | 11 % |
| b/tsDMARDs (mono) | 28 % | 24 % | Rauchen (jemals) | 73 % | 59 % |
| b/tsDMARDs + csDMARDs | 42 % | 34 % | | | |
| csDMARDs (mono) | 23 % | 35 % | | | |
| # DMARD-Vortherapien | 5,1 ± 2,5 | 4,9 ± 2,7 | | | |
| # b/tsDMARD-Vortherapien | 1,9 ± 1,9 | 1,7 ± 1,9 | | | |

** für 2 Fälle konnten jeweils nur 4 Kontrollen gezogen werden

§ Matchingkriterium

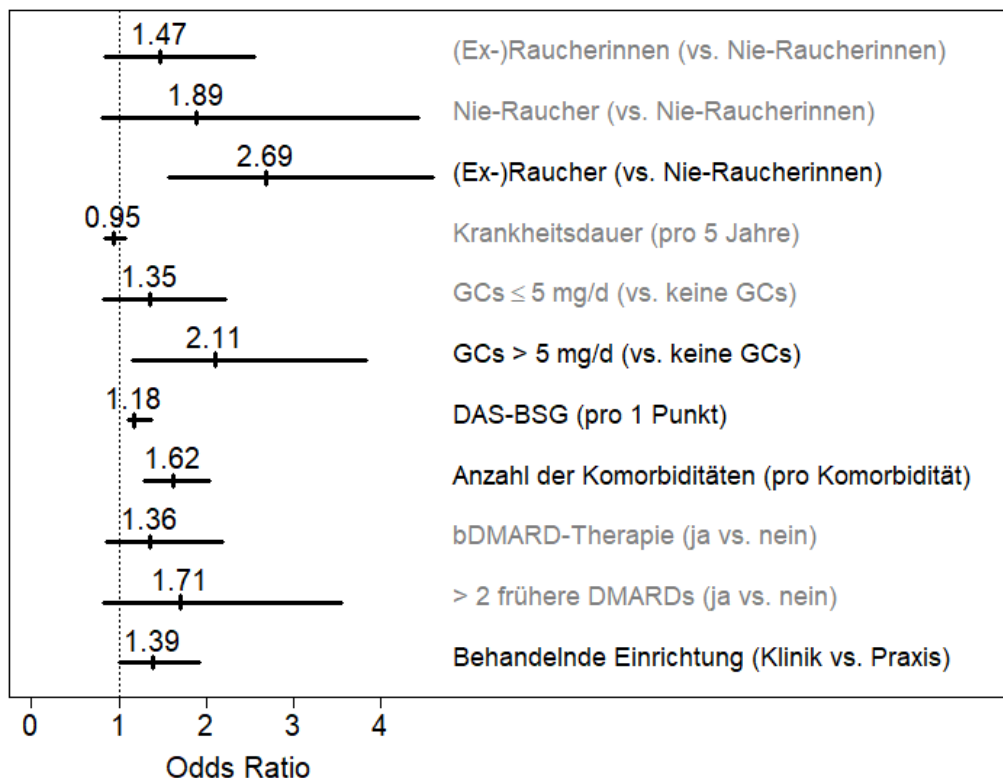
‡ 6 Monate vor dem letzten Messzeitpunkt vor Pilzdiagnose

** von allen Patient:innen, die GC erhalten haben

† prädisponierend für eine Infektion, abgeleitet aus der Summe der folgenden Komorbiditäten

RA: rheumatoide Arthritis, SD: Standardabweichung, DAS28-BSG: Disease Activity Score 28 – Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, GC: Glucocorticoide, DMARD: Disease-modifying antirheumatic drug, b/tsDMARDs: biologic/targeted synthetic DMARDs, csDMARDs: conventional synthetic DMARDs, Z.n.: Zustand nach, Mo: Monate

Abbildung 3: Odds Ratios für die Entwicklung opportunistischer Pilzinfektionen mit 95%-Konfidenzintervallen



Quellenangaben:

- 1 PMID: 27032792
- 2 PMID: 26395500

Offenlegungserklärung:

RABBIT wird derzeit gemeinsam von AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Fresenius Kabi, Alfasigma, Hexal, Lilly, MSD, Pfizer, Samsung Bioepis, Sanofi Aventis, Biocon und UCB, sowie ehemals von Roche unterstützt. Die Studienleitung am DRFZ hat die volle akademische Freiheit.

EV.12

Effektivität manueller Terminvergabe gegenüber automatisierten und KI-gestützten Ansätzen für die rheumatologische Erstvorstellung

Stefan Krämer¹, Anna Flöge¹, Kristian Vogt¹, Susanne Handt¹, Fabian Juzek¹, Thomas Rauen¹

¹Aachen, Innere Medizin 2, Aachen, Germany

Einleitung:

Die zeitnahe Terminvergabe für Neuvorstellungen in der rheumatologischen Praxis ist eine Herausforderung, die von digitalen Lösungen unterstützt werden kann.

Methoden:

Wir analysierten die bei Erstvorstellungswunsch übermittelten Parameter, einschließlich klinischer Beschwerden und Laborbefunde. Nach deren Durchsicht wies ein erfahrener Rheumatologe je nach Einschätzung der Dringlichkeit/ Wahrscheinlichkeit einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung (ERE) einen Zeitrahmen für den Termin (≤ 6 Wochen, ≤ 3 oder > 3 Monate) zu. Die Wartezeit zwischen der Anfrage und dem tatsächlich wahrgenommenen Termin wurde zwischen ERE und Nicht-ERE verglichen. Es wurde parallel ein Entscheidungsbaum (EB) aus dem Bereich des supervidierten Lernens / künstlichen Intelligenz (KI) erstellt. Um die Wartezeiten zu vergleichen, wurde bei KI-seitigem Verdacht auf eine ERE ein theoretischer Termin nach 60 Tagen angenommen, bei Nicht-ERE nach 120 Tagen. Anschließend wurden die Trefferrate sowie die simulierte und tatsächliche Wartezeit verglichen.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden zwischen 2021 und 2023 insgesamt 800 Erstvorstellungen (mittleres Patientenalter 53 Jahre (IQR: 39-63), darunter 69,4% Frauen) analysiert. Eine ERE wurde in 409 Fällen (51,1%) bestätigt (davon 193 mit rheumatoider Arthritis) mit einer Wartezeit von 58 Tagen, vs. 93 Tage bei Nicht-ERE ($p < 0,01$, Tabelle 1). Die eingereichten Informationen waren in vielen Fällen unvollständig. Insgesamt wurde das CRP in etwa 50%, die BSG in 31%, der Rheumafaktor (RF) in 27%, Anti-CCP in 34% und HLA-B27 in 4% angegeben. Bezüglich der Symptome gaben 65% ausdrücklich Schmerzen, 17% Gelenkschwellungen und 16% Gelenksteifigkeit an. Die Stratifizierung mit Hilfe des EB ergab eine Trefferrate von 67% und eine Verkürzung der Wartezeit um 19%. Die Trefferrate stieg auf 78%, sofern die Analyse auf Fälle mit vorhandenem Basislaborwerten beschränkt wurde. Eine Stratifizierung nur anhand von Laborwertangaben (CRP, RF, Anti-CCP und/oder HLA B27 positiv) führte zu einer deutlich geringeren Trefferrate von nur 62% und potenziellen Zeitersparnis (9%). Bei allen Instrumenten erwies sich die Sensitivität als deutlich geringer als die Spezifität.

Schlussfolgerung:

Manuell gesichtete Informationen, die bei Überweisung in die Rheumatologie vorgelegt wurden, sind zwar zeit- und ressourcenaufwändig, aber für die Stratifizierung gut geeignet. Komplexe KI-gestützte Modelle erwiesen sich als nützlich, insbesondere wenn die Laborergebnisse vollständig waren und eine geringere Sensitivität akzeptabel ist.

Tabelle 1

| Verteilung | Alter | Geschlecht | Entzündlich | Degenerativ | Fibromyalgie | Ausschluss |
|----------------------------|---------------------|--------------------------------|--------------------|-----------------------------|----------------------|-------------------|
| N=800 | 53 (39-63) | w: 555 (69,4) m: 245 (30,6) | 409 (51,1) | 115 (14,4) | 71 (9,1) | 205 (25,6) |
| Prozedur | Treffer-Rate | Sensitivität | Spezifität | Tage bis Vorstellung | Zeitersparnis | p |
| Real, nach Sichtung | n.a. | n.a. | n.a. | 58 vs. 93 | 35 (38%) | <0.01 |
| Projiziert | | | | | | |
| Nur Labor ¹ | 62% | 43% | 78% | 96 vs. 106 | 10 (9%) | <0.01 |
| AI ² | 67% | 47% | 89% | 92 vs. 113 | 21 (19%) | <0.01 |

¹ Anti-CCP-, RF-,CRP- oder HLA B27-Positivität als Indikator für einen früheren Termin.

² AI nach Entscheidungsbaum inkludiert Labor, Alter, Geschlecht und Hauptsymptome (Gelenkschmerz, Schwellung, Rückenschmerzen, Hautveränderungen, Raynaud), w: weiblich, m: männlich, n.a. nicht anwendbar.

EV.13

Die Mehrheit der axSpA-Patient:innen hat eine eingeschränkte Arbeitsfähigkeit – Daten aus dem RABBIT-SpA-Register

Anne Regierer¹, Anja Weiß¹, Daniel Bestler², Anja Strangfeld^{1,3}, Xenofon Baraliakos^{4,5}, Uta Kiltz^{4,5}

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Germany

²Praxis für Rheumatologie, Erfurt, Germany

³Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁴Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Germany

⁵Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

Einleitung:

Die axiale Spondyloarthritis (axSpA) beginnt meistens im jüngeren Erwachsenenalter, sodass viele Patient:innen im erwerbstätigen Alter sind. Die Arbeitsfähigkeit ist sowohl individuell als auch aus gesellschaftlicher Perspektive sehr relevant. Ziel ist die Beschreibung der Arbeitsfähigkeit bei Patient:innen mit axSpA und die Analyse assoziierter Faktoren.

Methoden:

RABBIT-SpA ist eine prospektive Beobachtungskohorte, in die Patient:innen mit axSpA zu Beginn einer neuen konventionellen Therapie oder zu Beginn eines b/tsDMARD eingeschlossen werden können. Zur Beurteilung der Arbeitsfähigkeit wurde der Work Ability Index (WAI) ausgewertet. Dieser kann Werte von 7 – 49 Punkten annehmen, wobei eine höhere Punktzahl auf eine bessere Arbeitsfähigkeit deutet. Für die Auswertung wurde der WAI in 3 Gruppen eingeteilt. Rentner und Hausfrauen/-männer wurden in dieser Analyse nicht eingeschlossen. Es wurde eine multiple lineare Regression mit den Einflussvariablen BASDAI, BASFI, WHO-5 (depressive Symptome), Geschlecht, Art der Tätigkeit (vorwiegend geistig, vorwiegend körperlich, gleichermaßen), Alter und BMI durchgeführt.

Ergebnisse:

Von den 991 Patient:innen in der Analyse berichteten 279 (28%) über eine kritische, 424 (43%) über mäßige und 288 (29%) über gute bzw. sehr gute Arbeitsfähigkeit. Patienten mit uneingeschränkter Arbeitsfähigkeit waren häufiger überwiegend geistig tätig als die der beiden anderen Gruppen und sie arbeiteten häufiger in Vollzeit (Tabelle). Die patientenberichteten Parameter wie BASDAI, BASFI und ASAS-HI werden zwischen den 3 WAI-Gruppen entsprechend schlechter. Im multiplen Modell zeigte sich, dass BASDAI, BASFI, WHO-5, Art der Tätigkeit und Alter signifikant mit dem WAI-Score assoziiert

sind. Das Geschlecht und die Symptombdauer (≤ 2 Jahre vs > 2 Jahre) haben keinen Einfluss auf den WAI, die Art der Tätigkeit hat einen deutlichen Einfluss auf den WAI (Abbildung 1).

Schlussfolgerung:

Die Mehrheit der Patient:innen mit einer axSpA sind in ihrer Arbeitsfähigkeit eingeschränkt. Patient:innenberichtete Parameter, mentale Gesundheit, die Art der Tätigkeit und das Alter sind assoziiert mit der Arbeitsfähigkeit. Dies gilt sowohl für Männer als auch Frauen und auch, wenn die Erkrankung erst seit weniger als 2 Jahren besteht.

Offenlegungserklärung:

RABBIT-SpA wird gemeinschaftlich gefördert durch AbbVie, Amgen, Biogen, Celltrion, Hexal, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB und Viartis. Die Studienleitung am DRFZ besitzt die volle akademische Freiheit.

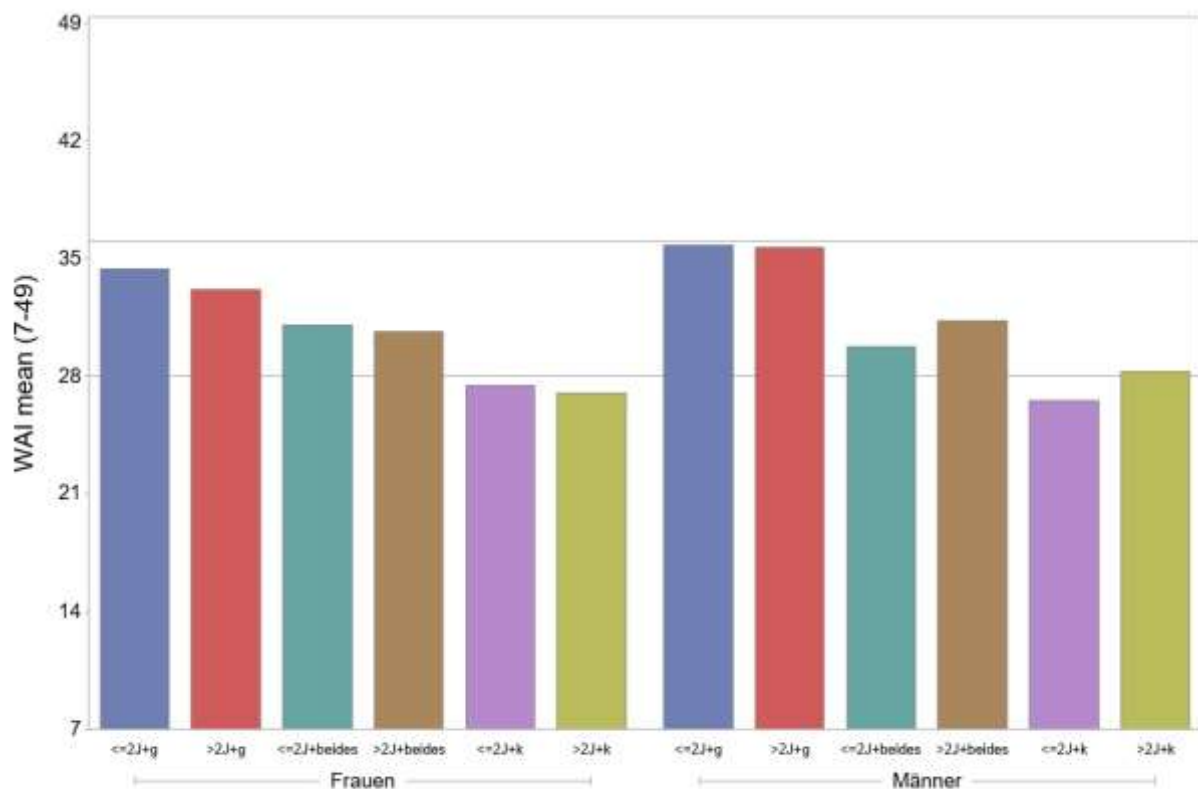


Abbildung 1: WAI-Score bei Frauen und Männern nach Art der Tätigkeit (vorwiegend geistig [g], vorwiegend körperlich [k], gleichermaßen tätig [beides]) und nach Symptombdauer (≤ 2 Jahre vs. > 2 Jahre). Bei einem WAI-Score von 7-27 Punkten gilt die Arbeitsfähigkeit als kritisch, bei 28-36 als mäßig, und bei 37-49 als gut/sehr gut.

Tabelle: Patientencharakteristika in 3 Gruppen für die Arbeitsfähigkeit

| Parameter | kritisch WAI: 7-27 n=279 | mäßig WAI: 28-36 n=424 | gut/sehr gut WAI: 37-49 n=288 | Total n=991 |
|---|---|---------------------------------------|--|------------------------|
| Frauen, n (%) | 127 (46) | 189 (45) | 112 (39) | 428 (43) |
| Alter in Jahren, MW (SD) | 44.4 (11.2) | 41.6 (11.1) | 39.4 (10) | 41.8 (11) |
| Symptombdauer in Jahren (SD) | 9.9 (9.2) | 10.9 (10) | 9.9 (8) | 10.3 (9.2) |
| Symptombdauer ≤ 2 Jahre, n (%) | 69 (25) | 90 (21) | 57 (20) | 216 (22) |
| bionav, n (%) | 154 (65) | 223 (65) | 174 (69) | 551 (66) |
| BMI >30, n (%) | 69 (25) | 97 (23) | 45 (16) | 211 (22) |
| CRP ≥5mg/l, n (%) | 119 (49) | 185 (51) | 118 (49) | 422 (50) |
| lumbale Lateralflexion ≤10cm, n (%) | 76 (43) | 102 (41) | 50 (30) | 228 (38) |
| globales Arzturteil NRS 0-10, MW (SD) | 5.9 (1.7) | 5.4 (1.9) | 4.9 (2) | 5.4 (1.9) |
| ASDAS, MW (SD) | 3.2 (0.9) | 2.8 (1) | 2.2 (1) | 2.7 (1) |
| BASDAI, MW (SD) | 5.7 (1.6) | 4.6 (1.8) | 3.3 (1.7) | 4.5 (1.9) |
| Patient: Schmerz NRS 0-10, MW (SD) | 6.8 (1.8) | 5.6 (2.2) | 4.2 (2.3) | 5.5 (2.3) |
| BASFI, MW (SD) | 4.9 (2) | 3.5 (2) | 1.9 (1.7) | 3.4 (2.2) |
| ASAS-HI, MW (SD) | 9.3 (2.8) | 6.5 (2.9) | 3.7 (2.7) | 6.5 (3.5) |
| WHO5 moderate/severe, n (%) | 137 (50) | 104 (25) | 23 (8) | 264 (27) |
| Schulbildung ≥10 Jahre, n (%) | 204 (74) | 362 (86) | 269 (93) | 835 (85) |
| Vollzeit tätig, n (%) | 138 (50) | 315 (74) | 236 (82) | 689 (70) |
| Krankheitstage in den letzten 6 Mon., MW (SD) | 44.3 (44.3) | 22.4 (24) | 13.9 (13.3) | 31 (35.7) |
| vorwiegend geistig tätig, n (%) | 53 (19) | 174 (41) | 165 (57) | 392 (40) |
| vorwiegend körperlich tätig, n (%) | 94 (34) | 85 (20) | 23 (8) | 202 (20) |
| gleichermaßen geistig und körperlich tätig, n (%) | 132 (47) | 165 (39) | 100 (35) | 397 (40) |

EV.14

Häufigkeit, Diagnose und Management der Riesenzellarteriitis in Deutschland – Datenbankanalyse von Versichertendaten

Wolfgang Schmidt¹, Marco Alibone², Paul Ludwig², Dominik Obermüller², Dennis Häckl³, Katrin Tönnessen⁴, Mirjam Fließner⁴, Franziska Karl⁴, Hien Nguyen⁴, Annika Boas⁴, Nils Venhoff⁵

¹Immanuel Krankenhaus Berlin, Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie, Standort Berlin-Buch, Berlin, Germany

²InGef – Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH, Berlin, Germany

³WIG2 - Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, Leipzig, Germany

⁴Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany

⁵Universitätsklinikum Freiburg, Department Innere Medizin Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg, Germany

Einleitung:

Für die Riesenzellarteriitis (RZA) ist ein Nord-Süd-Gefälle mit der höchsten Inzidenz und Prävalenz in Skandinavien beschrieben. Aus Deutschland liegen allenfalls alte und regionale Daten mit niedriger Inzidenz und Prävalenz vor. Diese Analyse stellt aktuelle, für Deutschland repräsentative Daten vor.

Methoden:

Analysiert wurde im Querschnitt eine für die deutsche Bevölkerung repräsentative Stichprobe von 4,8 Millionen Versicherten aus der InGef (Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH) - Forschungsdatenbank, die anonymisierte Längsschnittdaten von mehr als 60 gesetzlichen Krankenversicherungen enthält. Einschlusskriterien waren Alter ≥ 50 Jahre zum 01.01. eines jeden Studienjahres, kontinuierlicher Versicherungsstatus in einer Basisperiode von 3 Jahren und in den darauffolgenden 8 Quartalen für die longitudinale Analyse. Für die Inzidenzanalysen durften die ICD-Codes M31.5 (RZA bei Polymyalgia rheumatica) und M31.6 (sonstige RZA) noch nicht in der Basisperiode kodiert worden sein. Die Ergebnisse wurden zusätzlich auf die deutsche Bevölkerung extrapoliert.

Ergebnisse:

Je 1,7 Millionen Versicherte erfüllten für die Jahre 2018-2021 die Ein- und Ausschlusskriterien. Tabelle 1 nennt Inzidenz und Prävalenz. Die inzidenten Patienten waren 73,3 (SD $\pm 8,8$), die prävalenten Patienten 76,0 (\pm SD 9,0) Jahre alt. 63,9% der inzidenten und 67,8% der prävalenten Patienten waren

weiblich. Die Diagnose wurde in 63,8% ambulant gestellt, davon am häufigsten im hausärztlichen Bereich (52%), durch Rheumatologen (13%) und durch Ophthalmologen (8%). Es wurden 18% nach ambulanter und 11% nach stationärer Diagnosestellung zu Rheumatologen überweisen und dort behandelt. Hausärzte verordneten am häufigsten die Medikation, gefolgt von Rheumatologen. Glukokortikoide erhielten 13,3% \leq 25 Wochen, 40,8% für >25-52 Wochen, 31,6% für \geq 52-104 Wochen und 14,4% für >104 Wochen. Methotrexat wurde bei 21,1% (2018) bis 26,7% (2020) und Tocilizumab bei 11,4% (2018) bis 14,1% (2020) der Patienten verschrieben. 32,2% der inzidenten, jedoch nur 9,0% der prävalenten Patienten mussten innerhalb eines Jahres eine Notaufnahme aufsuchen. Tabelle 2 nennt wichtige Komorbiditäten der prävalenten Patienten.

Schlussfolgerung:

Entgegen bisheriger Auffassung ist Deutschland eines der Länder mit der höchsten Inzidenz und Prävalenz der RZA. Weniger als ein Drittel der Patienten werden bisher durch Rheumatologen diagnostiziert und behandelt. Relevante Komorbiditäten sind häufig.

Tabelle 1: Inzidenz und Prävalenz der RZA in Bezug auf die deutsche Bevölkerung im Alter ab 50 Jahren

| Inzidenz | | | |
|------------------|----------------------|---|----------|
| Jahr | RZA-Patienten | Pro 100.000 \geq 50 Jahre | % |
| 2018 | 10.019 | 27,3 | 0,03 |
| 2019 | 10.327 | 27,8 | 0,03 |
| 2020 | 8.116 | 21,8 | 0,02 |
| 2021 | 8.848 | 23,6 | 0,02 |
| Prävalenz | | | |
| 2018 | 50.484 | 137 | 0,14 |
| 2019 | 52.958 | 142 | 0,14 |
| 2020 | 52.158 | 139 | 0,14 |
| 2021 | 54.934 | 146 | 0,15 |

Tabelle 2: Häufigste relevante Komorbiditäten bei prävalenten RZA-Patienten zwischen 2018 und 2021

| Erkrankung | ICD-Code | Durchschnittlicher Anteil |
|-------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| Arterieller Hypertonus | I10 | 77,6 % |
| Fettstoffwechselstörung | E78 | 53,8 % |
| Osteoporose | M80, M81 | 39,4 % |
| Katarakt | H25, H26 | 36,0 % |
| Diabetes mellitus | E11, E14 | 37,8 % |
| Koronare Herzkrankheit | I25 | 24,2 % |
| Chronische Niereninsuffizienz | N18 | 20,7 % |
| Glaukom | H40 | 16,7 % |

Offenlegungserklärung:

WAS: Als Referent tätig für für Abbvie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Chugai, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Medac, Novartis, Roche, UCB; Beraterhonorare für Abbvie, Amgen, Fresenius Kabi, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi; Forschungsgelder als Principal Investigator für Abbvie, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi.

MA, PL, DO: Mitarbeiter InGef - Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH

DH: Mitarbeiter WIG2 - Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

KT, MF, FK, HN, AK: Mitarbeiter Novartis GmbH

NV: Als Referent tätig für AbbVie, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Celgene, GSK, Novartis, Pfizer, Janssen, Roche, UCB, Vifor. Beraterhonorare von AbbVie, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, GSK, Novartis, Pfizer, Janssen, Roche, UCB, Vifor. Forschungsgelder von AbbVie, Medac, Novartis, Pfizer.

EV.15

Unterscheidet sich die rheumatologische Versorgung in Stadt und Land? Daten aus der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren

Katinka Albrecht¹, Katja Thiele¹, Thorsten Eidner², Guido Hoese³, Kirsten Karberg⁴, Wolfgang Ochs⁵, Mirko Steinmüller⁶, Johanna Callhoff^{1,7}

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin (DRFZ), ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Germany

²Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III – Rheumatologie/Osteologie, Jena, Germany

³Rheumapraxis Stadthagen, Stadthagen

⁴Rheumatologisches Versorgungszentrum Berlin-Steglitz, Berlin, Germany

⁵Internistisch-rheumatologische Gemeinschaftspraxis, Bayreuth, Bayreuth, Germany

⁶Rheumapraxis Dilltal, Ehringshausen, Burbach, Dilltal, Germany

⁷Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Berlin, Germany

Einleitung:

Eine rheumatologische Versorgung sollte für Menschen mit rheumatoider Arthritis (RA) unabhängig von ihrem Wohnort verfügbar sein. Rheumatologische Einrichtungen sind jedoch überwiegend in Städten angesiedelt. Wir haben untersucht, ob sich auf dem Land oder in Städten wohnende RA-Betroffene in versorgungsrelevanten Daten unterscheiden.

Methoden:

Alle RA-Patient:innen, die 2022 an der Kerndokumentation teilnahmen, wurden berücksichtigt. Ihre Angaben umfassten Wohnortgröße, Entfernung vom Wohnort zur rheumatologischen Einrichtung, Bildungsjahre, Rauchgewohnheiten, patientenberichtete Outcomes (PROs) vom Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index (RAID) und WHO-5 sowie Erwerbstätigkeit. Rheumatolog:innen dokumentierten die Abrechnungs-Versorgungsform, Krankheitsaktivität, Komorbiditäten und Therapien.

Ergebnisse:

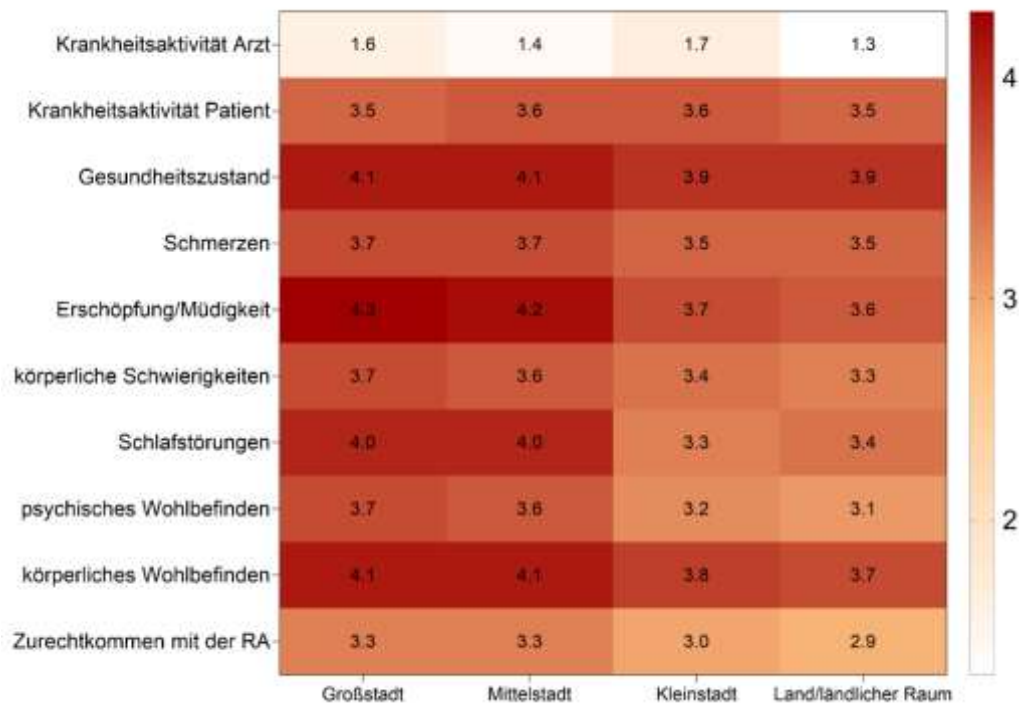
Von n=5.791 RA-Patient:innen wohnten 45% in einer Großstadt, 33% in einer Mittelstadt, 10% in einer Kleinstadt und 12% im ländlichen Raum (Tab.1). Bei vergleichbarer Geschlechterverteilung und Alter waren Personen aus Kleinstädten und dem ländlichen Raum häufiger RF/ACPA positiv, hatten eine längere Krankheitsdauer, rauchten seltener und hatten weniger Bildungsjahre. Großstädter wurde mehrheitlich über die ASV versorgt, während auf dem Land die Regelversorgung überwog. Die

mittlere Entfernung zur rheumatologischen Einrichtung lag bei 19 ±26 km in der Großstadt und 45 ±47 km auf dem Land.

| Tab.1 Charakteristika von RA-Patient:innen nach Wohnortgröße | | | | |
|--|-----------|-------------|------------|-------|
| | Großstadt | Mittelstadt | Kleinstadt | Land |
| N | 2509 | 1843 | 555 | 635 |
| Alter, MW und SD in Jahren | 62±14 | 63±14 | 63±14 | 63±13 |
| Weiblich, % | 73 | 73 | 72 | 72 |
| RF/ACPA positiv, % | 72 | 70 | 78 | 79 |
| Dauer rheumatischer Beschwerden, Median in Jahren | 11 | 11 | 12 | 14 |
| Rauchen aktuell, % | 22 | 23 | 20 | 18 |
| Body Mass Index >30 kg/m ² , % | 24 | 24 | 26 | 26 |
| Ausbildung ≥ 14 Jahre, % | 34 | 28 | 25 | 20 |
| Regelversorgung, % | 28 | 34 | 51 | 77 |
| Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung (ASV), % | 70 | 64 | 44 | 15 |
| Hochschul-/Ermächtigungsambulanz, % | 3 | 2 | 6 | 9 |
| Glukokortikoide, % | 29 | 24 | 32 | 29 |
| konventionell synthetische DMARDs, % | 66 | 68 | 67 | 70 |
| Biologische DMARDs, % | 30 | 29 | 31 | 33 |
| Targeted synthetic DMARDs, % | 12 | 11 | 11 | 10 |
| Krankengymnastik, % | 34 | 29 | 32 | 24 |
| Ergotherapie, % | 10 | 9 | 7 | 5 |
| Funktionstraining, % | 5 | 4 | 3 | 2 |
| Patientenschulung, % | 4 | 3 | 2 | 0,2 |
| Erwerbstätig (<65 Jahre), % | 68 | 66 | 68 | 68 |
| Erwerbsminderungsrente aufgrund RA, % | 8 | 9 | 10 | 11 |
| Rehabilitation im Vorjahr, % | 8 | 7 | 7 | 6 |
| Wohlbefinden n. WHO-5 gut (>50) | 57 | 57 | 58 | 51 |
| moderat (29-50) | 18 | 18 | 16 | 14 |
| Schlecht (<29) | 25 | 25 | 26 | 35 |

Landbewohner waren zu 54% in DAS-28 Remission, 18% hatten eine niedrige, 25% moderate und 2,8% eine hohe Krankheitsaktivität, während von den Großstädtern 45% in Remission waren, 19% eine niedrige, 32% eine moderate und 4,7% eine hohe Krankheitsaktivität hatten. Die ärztlich eingeschätzte Krankheitsaktivität und PROs aus dem RAID waren bei den Landbewohnerinnen vergleichbar oder sogar besser als in den anderen Gruppen (Abb.1). Das Wohlbefinden nach dem WHO-5 stuften hingegen die Städter besser ein.

Abb.1 Patientenberichtete Outcomes nach Wohnortgröße



Die Angaben erfolgen auf numerischen Rating-Skalen von 0 bis 10; 0 entspricht keiner und 10 der stärksten Einschränkung. Hier ist jeweils der Mittelwert dargestellt.

Die medikamentöse Versorgung unterschied sich nicht relevant, aber Landbewohnerinnen hatten seltener Krankengymnastik, Ergotherapie, Patientenschulungen, Rheumafunktionstraining und Rehabilitation. Die Erwerbstätigenquote war vergleichbar, die Landbewohner hatten etwas häufiger eine Erwerbsminderungsrente.

Eine Erstvorstellung innerhalb von drei Monaten nach Symptombeginn erreichten 2022 von allen Neuvorstellungen 46% (n=36/79) der Groß-/Mittelstädter, 30% (n=6/20) der Kleinstädter und 29% (n=9/21) der Landbewohner.

Schlussfolgerung:

Im ländlichen Raum lebende RA-Patient:innen müssen deutlich längere Anfahrtswege auf sich nehmen, um die spezialisierten rheumatologischen Zentren zu erreichen. In der fachärztlichen Versorgung erreichten sie häufiger eine Remission, hatten seltener eine hohe Krankheitsaktivität und tendenziell bessere PROs als in Städten Wohnende, was aufgrund des erschwerten Facharztzugangs nicht zu erwarten war. Die mentale Gesundheit n. WHO-5 beurteilten die Landbewohnerinnen schlechter als die Städter. RA-Betroffene ohne fachärztliche Versorgung sind in der Kerndokumentation nicht abgebildet.

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, GALAPAGOS, GSK, Medac, Pfizer und UCB.

EV.16

Screen for Early Diagnosis II - Delegierbarkeit von Teilaufgaben der rheumatologischen Erstversorgung an qualifizierte Fachassistenz

Manuela Capek¹, Eszter Varga¹, Hanns-Martin Lorenz^{1,2}, Panagiota Xanthouli^{1,3}, Karolina Gente¹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Innere Medizin V - Sektion Rheumatologie, Heidelberg, Germany

²ACURA Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden, Germany

³Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Zentrum für Pulmonale Hypertonie, Heidelberg, Germany

Einleitung:

Die frühzeitige Diagnosestellung und Therapieeinleitung bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wird zunehmend durch den ausgeprägten Mangel an internistisch-rheumatologischen Fachärzten erschwert. Lokale Umstrukturierung, Delegation und Digitalisierung werden als wichtigste Lösungsansätze für diesen Kapazitätsengpass diskutiert. In diesem Kontext hat die SCREENED 2.0-Studie das Ziel, den Einsatz einer rheumatologischen Fachassistenz [RFA] auf Ersparnis der fachärztlichen Kontaktzeit und Nichtunterlegenheit hinsichtlich der Versorgungsqualität in der rheumatologischen Erstabklärung in einer Hochschulambulanz zu untersuchen.

Methoden:

Diese prospektive, unverblindete, interventionelle, kapazitätsorientiert randomisierte, kontrollierte Versorgungsstudie ist die Fortsetzung der rheumatologischen Screeningsprechstunde (seit 02/2016) am Universitätsklinikum Heidelberg im Zeitraum von 02/2023 bis 01/2024. Die Kontrollgruppe wurde ausschließlich fachärztlich betreut (n=82; zwei Fachärzte), die Interventionsgruppe erhielt zusätzlich ein RFA-Vorgespräch (n=75; eine RFA). Primärer Endpunkt war eine signifikante Einsparung der fachärztlichen Arbeitszeit in der Interventionsgruppe. Erfasst wurden zudem die Aufgabenverteilung zwischen RFA und Arzt sowie Funktionsstatus, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Patientenzufriedenheit.

Ergebnisse:

Die Gruppen waren bezüglich relevanter demographischer Parameter und Diagnoseverteilung (rheumatoide, Psoriasis-, Spondylarthritis, andere entzündlich-rheumatische Erkrankungen und Ausschluss) vergleichbar. Die ärztliche Arbeitszeit war in der RFA-Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert (31,99 vs. 35,39 min; p<0,05). Mit einer Mittelwertdifferenz von 3,40 Minuten lag die Zeitersparnis jedoch unter der im Vorfeld als organisatorisch relevant definierten Zeitspanne von mind. 5-10 min. Nur für Facharzt 1 zeigte sich eine dahingehend

signifikante Zeiteinsparung durch die RFA-Delegation (32,38 vs. 38,00 min; $p < 0,05$; Facharzt 2: 31,05 vs. 31,26 min; $p > 0,05$). Die Intervention hatte keinen signifikanten Einfluss auf die nachfolgenden ärztlichen Therapieentscheidungen, insbesondere nicht auf Häufigkeit der Basistherapieeinleitungen beim Erstkontakt (21,3% vs. 29,3%, $p > 0,05$). In der Kontrollgruppe wurden ärztlicherseits häufiger Lebensstilfragen zur Ernährung (17,3% vs. 30,5%, $p = 0,055$) und Sport (16,0% vs. 29,3%, $p < 0,05$) thematisiert. Beim Rauchstopp ergab sich kein signifikanter Unterschied. Finale Auswertungsdaten inklusive Patientenzufriedenheit werden Mitte 2024 erwartet.

Schlussfolgerung:

Die Delegation an eine RFA in der rheumatologischen Erstabklärung in der Hochschulambulanz führte zu einer signifikanten Reduktion der fachärztlichen Kontaktzeit. Bei klarer interprofessioneller Aufgabenverteilung und guter Arzt-RFA-Kommunikation kann bei einem Teil des fachärztlichen Personals mithilfe der Delegation auch im universitären Setting eine relevante Kapazitätserweiterung ohne Abstriche bei der Versorgungsqualität erreicht werden.

Offenlegungserklärung:

Das Modellprojekt wird finanziell durch Rheuma-Liga Baden-Württemberg e.V. und Novartis Pharma GmbH ohne Einfluss auf das Konzept und Auswertung unterstützt.

EV.17

Influenza- und Pneumokokkenimpfrate während der SARS-CoV-2-Pandemie bei Patienten mit und ohne entzündlich-rheumatische Erkrankungen (ERE) gestiegen, aber noch nicht zufriedenstellend

Iulia Roman^{1,2}, Xenofon Baraliakos^{1,2}, Jürgen Braun³, Uta Kiltz^{1,2}, Ioana Andreica^{1,2}

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

²Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Germany

³Rheumatologisches Versorgungszentrum Steglitz, Berlin, Germany

Einleitung:

Daten vor Beginn der Pandemie zeigen, dass die Durchimpfungsrate bei ERE-Patienten viel zu niedrig ist¹. Ziel der Studie war es, die letzten Pneumokokken (PK)- und Influenza (INF)-Impfungen zwischen 2016 und 2021 von ERE- Patienten zu erfassen und mit denen von Patienten ohne ERE zu vergleichen. Zusätzlich wurde die Einhaltung der Impfempfehlungen der STIKO für die sequenzielle PK-Impfung in der ERE-Gruppe evaluiert.

Methoden:

Patienten mit und ohne ERE, die sich zwischen Februar und April 2021 in unserem Zentrum vorstellten, wurden gebeten, neben demographischen und krankheitsbezogenen Daten einen Impffragebogen zu ihren Impfungen zwischen 2016 und 2021 auszufüllen. Zusätzlich wurden Daten aus den Impfpässen zwischen 2016 und 2021 gesammelt. Zur Auswertung der Gruppenunterschiede wurden Chi-Quadrat-Tests durchgeführt.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 514 ERE-Patienten und 100 Nicht-ERE-Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Impfraten gegen PK und INF der letzten 5 Jahre sind in der Tabelle angegeben.

278/340 (81,8%) ERE-Patienten und 45/60 (75%) nicht-ERE-Patienten gaben an, ihre letzte Grippeimpfung im Winter 2020 erhalten zu haben. Während 46/149 (31%) ERE-Patienten im Jahr 2020 eine dokumentierte PK-Impfung hatten, war dies nur bei 3/7 (42%) Risikopatienten der nicht-ERE-Gruppe der Fall.

Insgesamt zeigte sich im Zeitverlauf ein Anstieg der Impfraten sowohl für die PK- als auch für die INF-Impfung, wobei die Impfraten in beiden Gruppen während der Pandemie deutlicher anstiegen. Im Jahr 2020 stieg die PK-Impfrate im Vergleich zu 2019 um etwa 50 %, aber nur 35 (23,3 %), geimpfte ERE-Patienten erhielten eine sequenzielle Impfung, während 81 (54,3 %) ERE-Patienten nur mit PPSV23 und 23 (18,6 %) nur mit PCV13 geimpft wurden.

Schlussfolgerung:

Diese Ergebnisse zeigen einen signifikanten Anstieg der Durchimpfungsrate für Nicht-Corona-Impfstoffe während der Pandemie. Dies ist wahrscheinlich auf die intensiven Aufklärungskampagnen über die Bedeutung der Impfung und die erhöhte Wachsamkeit der ERE-Patienten und Ärzte zurückzuführen. Dennoch sind die Durchimpfungsraten nach wie vor unzureichend. Zur Prävention vermeidbarer Krankheiten im Allgemeinen und bei ERE-Patienten im Besonderen sind weitere Aufklärungskampagnen notwendig, um die Impfskepsis zu überwinden.

Quellenangaben:

1 | Kiltz U, Celik A, Tsiami S, et al. Are patients with rheumatic diseases on immunosuppressive therapies protected against preventable infections? A cross-sectional cohort study. RMD Open 2021;7:e001499. doi:10.1136/rmdopen-2020-001499

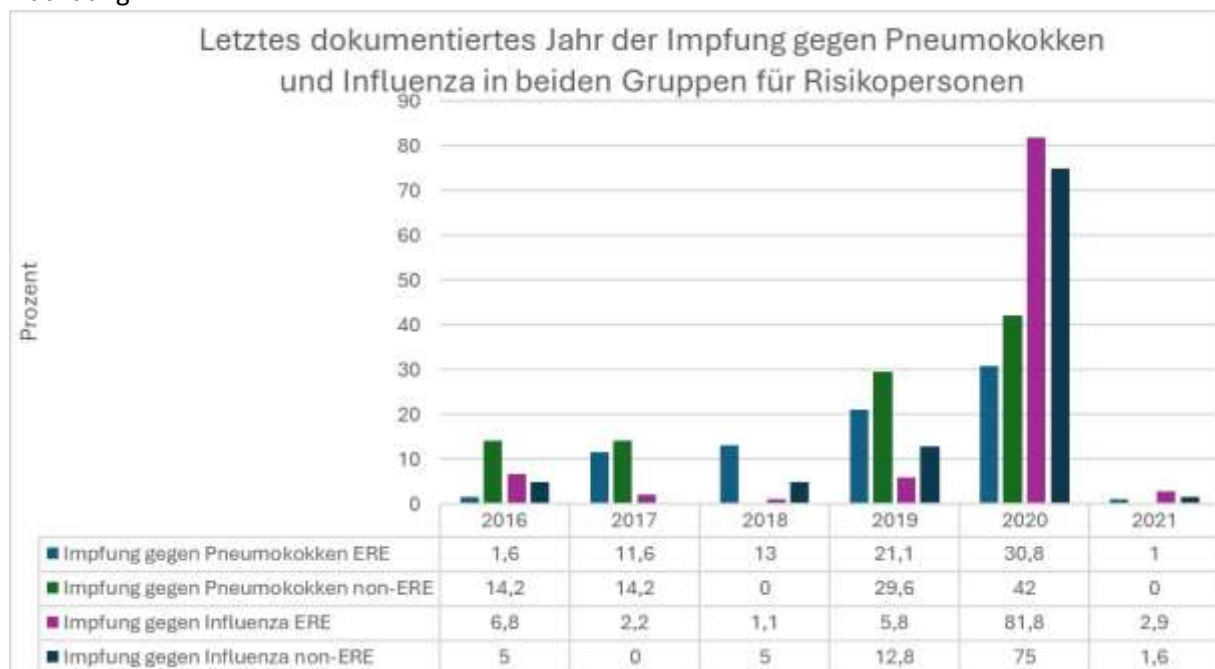
Offenlegungserklärung:

Keine Angaben

Tabelle 1

| | ERE- Patienten (514) | Non- ERE (100) |
|--|----------------------|----------------|
| Alter (Jahren), mean (SD) | 54.7 (12.8) | 55.6 (9.8) |
| Frauen, No. (%) | 315 (61.3) | 83 (83) |
| Impfpass vorhanden | 247 (48%) | 20 (20%) |
| PK-Impfung Indikation | 514 | 48 (48%) |
| PK-Impfung durchgeführt (Patienten- Angaben) | 270 (52,7%) | 25 (52%) |
| Dokumentierte PK-Impfung (Impfpass) | 149 (55,3%) | 7 (35%) |
| Dokumentierte und aktualisierte PK-Impfung (Impfpass) zwischen 2016-2021 | 121/247 (49%) | 7/20 (35%) |
| Influenza Impfung durchgeführt (Patienten- Angaben) | 340 (66,3%) | 60 (60%) |
| ERE, No. (%) | | |
| Rheumatoide Arthritis | 192 (37.3) | |
| Axiale Spondyloarthritis | 134 (26) | |
| Psoriasis Arthritis | 72 (14) | |
| Kollagenose and Vaskulitis | 116 (22.6) | |
| Krankheitsdauer (Jahren), mean (SD) | 9.8 (8.9) | 4.0 (6.5) |
| Therapie, No. (%) | | |
| bDMARDs | 316 (61.5) | |
| csDMARDs | 147 (28.6) | |
| tsDMARDs | 33 (6.4) | |
| keine DMARDs | 18 (3.5) | |
| Bildungsgrad, No. (%) | | |
| gering (< 8 Jahren) | 50 (10.4) | 9 (9.3) |
| moderat (8 to 12 Jahren) | 275 (57.4) | 67 (69.1) |
| hoch (> 12 Jahren) | 154 (32.2) | 21 (21.6) |

Abbildung 1



EV.18

Herz unter Druck: Eine Analyse der kardiovaskulären Risikofaktoren bei Rheuma-Patienten im Rahmen der KOMO-R-Studie

Vanessa Bartsch¹, Kathrin Standfest¹, Johannes Knitza², Georg Schett³, Axel Hueber^{1,3}

¹Klinik für Innere Medizin 5, Klinikum Nürnberg, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Abteilung Rheumatologie, Nürnberg, Germany

²Philipps-Universität Marburg und Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Institut für Digitale Medizin, Marburg, Germany

³Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3 - Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Germany

Einleitung:

Herz-Kreislauferkrankungen sind die häufigste Todesursache in Deutschland und gerade Patienten mit rheumatischen Erkrankungen haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Aktuelle Richtlinien¹ empfehlen, das kardiovaskuläre Risiko bei Patienten mit chronisch entzündlichen Erkrankungen mit ähnlichen Interventionen zu behandeln wie in der allgemeinen Hochrisikobevölkerung. Ziel dieser Auswertung ist die Erfassung des kardiovaskulären Risikos, kardiovaskulärer Begleiterkrankungen und kardiovaskulärer Therapien von Patienten in ambulanter rheumatologischer Behandlung.

Methoden:

Die prospektive KOMO-R-Studie rekrutierte ambulante Patienten mit rheumatischen Erkrankungen (Abteilung Rheumatologie, Klinikum Nürnberg) und randomisierte sie zu einer Intervention mit Informationen über Komorbiditäten oder einer Kontrollgruppe mit Standardversorgung. Wir berichten hier über die Ergebnisse aus den Basisdaten dieser Studie. Die Datenerhebung umfasste die von der EULAR² vorgeschlagene Erfassung kardialer Ereignisse, kardiovaskulärer Risikofaktoren und kardiovaskulärer Therapien.

Ergebnisse:

200 Patienten wurden eingeschlossen, 199 Datensätze waren vollständig (63,3 % weiblich, Durchschnittsalter $57,4 \pm 16,3$ (SD) Jahre). Im Durchschnitt war das Patientenkollektiv übergewichtig (BMI von $27,3 \pm 5,8$ (SD) kg/m^2); 15,6 % waren Raucher, 20,6 % Ex-Raucher. In Bezug auf Komorbiditäten hatten 49,7 % der Patienten bei Studieneinschluss die Diagnose einer arteriellen Hypertonie und erhielten hierfür blutdrucksenkende Medikamente. 17,6 % hatten eine bekannte Hypercholesterinämie und waren auf eine lipidsenkende medikamentöse Therapie eingestellt. Etwa jeder zehnte Patient (11,6 %) hatte ein kardiovaskuläres Ereignis in der Vorgeschichte. 8 % der

Studienteilnehmer waren Typ2 Diabetiker. In Bezug auf den HeartScore2/HeartScore2-OP hatte die Mehrheit der Patienten ein hohes (45,1 %) oder sehr hohes (21,4 %) kardiovaskuläres Risiko. 4,9 % der Patienten der Hochrisikogruppe hatten einen LDL-Wert im Zielbereich¹ unter 70 mg/dl. 5,1 % der Patienten mit sehr hohem kardiovaskulärem Risiko waren im LDL Zielbereich¹ unter 55 mg/dl. Ein Großteil der Studienkohorte (55,3 %) wies bei mindestens den letzten beiden aufeinanderfolgenden Besuchen hypertensive Blutdruckwerte auf (37,2 % Grad 1, 13,1 % Grad 2, 5 % Grad 3). 38,2 % dieser Patienten erhielten keine Therapie gegen ihre wahrscheinliche arterielle Hypertonie.

Schlussfolgerung:

Über 66 % der Studienteilnehmer wiesen ein hohes oder sehr hohes kardiovaskuläres Risiko auf, unabhängig vom zusätzlichen Risiko durch ihre rheumatische Erkrankung. Eine optimierte interdisziplinäre Betreuung für bessere Kontrolle kardiovaskulärer Risiken wird benötigt.

Tabelle 1:

| Demographische Daten n=199 | | Kardiovaskuläres Risiko (n, %) | |
|--------------------------------------|-------------|----------------------------------|-----------|
| Alter (MW ± SD) | 57,4 ± 16,3 | HeartScore2/HeartScore2-OP n=182 | |
| BMI (MW ± SD) | 27,3 ± 5,8 | Niedriges/mittleres Risiko | 61 (33,5) |
| Weiblich (n, %) | 126 (63,3) | Hohes Risiko | 82 (45,1) |
| Raucher (n, %) | 31 (15,6) | Sehr hohes Risiko | 39 (21,4) |
| Ex-Raucher (n, %) | 41 (20,6) | LDL im Zielbereich | |
| Rheumatische Erkrankung n=199 (n, %) | | Niedriges/mittleres Risiko | 40 (65,6) |
| Seropositive RA | 42 (21,1) | Hohes Risiko | 4 (4,9) |
| Seronegative RA | 31 (15,6) | Sehr hohes Risiko | 2 (5,1) |
| AxSpA | 31 (15,6) | Blutdruck in der Praxis n=199 | |
| PMR | 27 (13,6) | Keine Hypertonie | 89 (44,7) |
| PsA | 25 (12,6) | Hypertonie Grad 1 | 74 (37,2) |
| Andere rheumatische Erkrankung | 43 (21,6) | Hypertonie Grad 2 | 26 (13,1) |
| Komorbiditäten n=199 (n, %) | | Hypertonie Grad 3 | 10 (5,0) |
| Diabetes Typ 2 | 16 (8,0) | | |
| Kardiovaskuläres Ereignis | 23 (11,6) | | |
| Arterielle Hypertonie | 99 (49,7) | | |
| Hypercholesterinämie | 35 (17,6) | | |
| Niereninsuffizienz | 6 (3,0) | | |

AxSpa - Axiale Spondylarthritis, LDL - Low Density Lipoprotein, MW - Mittelwert, PMR - Polymyalgia Rheumatica, PsA - Psoriasis Arthritis, RA - Rheumatoide Arthritis, SD - Standardabweichung

Quellenangaben:

¹ Visseren, Frank L J et al. European heart journal vol. 42,34 (2021): 3227-3337.

² Baillet A et al. Ann Rheum Dis. 2016 Jun;75(6): 965-73.

Offenlegungserklärung:

Diese Studie wurde durch Galapagos unterstützt.

Vanessa Bartsch: Keine angegeben, Kathrin Standfest: Keine angegeben, Johannes Knitza:

Keine angegeben, Georg Schett: Keine angegeben, Axel Hueber: Keine angegeben

EV.19

Rheuma-VOR: Wartezeiten, Beschwerdedauer und Distanzen differenziert nach Erkrankungsbildern und Bundesländern

Matthias Dreher¹, Torsten Witte², Kirsten Hoepfer^{2,3}, Gunter Aßmann⁴, Konstantinos Triantafyllias⁵, Niels Murawski⁶, Fabian Proft⁷, Kirsten Karberg⁸, Marlon Grodd⁹, Andreas Schwarting^{1,15}

¹Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Germany

²Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

³Regionales Kooperatives Rheumazentrum Niedersachsen e. V., Hannover, Germany

⁴Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum, JWK Minden, Minden, Germany

⁵RZ Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, Bad Kreuznach, Germany

⁶Rheumapraxis am Boxberg, Neunkirchen, Germany

⁷Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁸Praxis für Rheumatologie und Innere Medizin, Berlin, Germany

⁹Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Germany

Einleitung:

Innerhalb der Proof-of-Concept-Netzwerkstudie Rheuma-VOR wurden insgesamt 7049 Patienten von den 2340 zuweisenden Primärversorgern mit der Verdachtsdiagnose rheumatoide Arthritis (RA), Psoriasisarthritis (PsA) oder axiale Spondyloarthritis (axSpA) gemeldet, wovon 1537 Diagnosen von den 72 teilnehmenden Rheumatologen bestätigt wurden [1]. Auf die großen versorgungsspezifischen Unterschiede wurde bereits hingewiesen [2].

Methoden:

Im Fokus stehen die 1537 bestätigten Diagnosen. Diese werden differenziert nach Erkrankungsbild, Bundesland, Wartezeiten, Beschwerdedauer und Distanzen zum Rheumatologen betrachtet.

Ergebnisse:

Bei 889 Patienten (Alter im Mittel: 60±15 Jahre, BMI: Mw 27,6±5,3) wurde eine RA diagnostiziert. Die Wartezeit nach Verdachtsmeldung betrug im Mittel 26±30 Tage, während die 409 Patienten mit einer PsA (Alter im Mittel: 49±13 Jahre, BMI: Mw 28,1±5,4) fast 38±52 Tage und die 238 axSpA-Patienten (Alter im Mittel: 39±13 Jahre, BMI (Mw 27,2±5,6) 30±28 Tage bis zur Diagnose warteten. Die

Beschwerdedauer war bei den axSpA-Patienten mit $52,5 \pm 72,5$ Monaten deutlich länger als bei der RA oder PsA mit $10,7 \pm 3,3$ respektive $34,3 \pm 65,3$ Monaten.

Betrachtet man die bundeslandspezifischen Wartezeiten, zeichnen sich ebenfalls deutliche Unterschiede ab. Im Saarland warteten die Patienten im Mittel 70 ± 80 Tage auf einen Rheumatologentermin, während in Berlin lediglich 11 ± 7 Tage bis zum Abklärungstermin vergingen. In Rheinland-Pfalz betrug die Wartezeit 30 ± 32 Tage, wobei die 16 ± 15 Tage zur 15- Minuten-Sichtungssprechstunde bereits inkludiert sind. In Niedersachsen dauerte es 25 ± 25 Tage.

Die Distanzen zum Rheumatologen waren in Berlin 19 ± 40 km am kürzesten und in Rheinland-Pfalz mit 45 ± 37 km am weitesten.

Erfreulicherweise unterschied sich über alle Bundesländer hinweg die Wartezeit und Beschwerdedauer nicht anhand der Wohnortgröße (Cut-off 20.000 Einwohner). Jedoch fuhren Patienten vom Land mehr als 10 km weiter zum Rheumatologen.

Schlussfolgerung:

Eine Übereinstimmung mit der Literatur besteht weitestgehend. Weitere Subanalysen werden auf der Tagung präsentiert.

Quellenangaben:

1 Dreher M, Witte T, Hoepfer K et al. (2024) Rheuma-VOR study: optimising healthcare of rheumatic diseases by multiprofessional coordinating centres. Ann Rheum Dis 83:184-193

2 Hirsch S, Hoepfer K, Meyer-Olson D et al. (2024) [The subanalysis of Rheuma-VOR demonstrates a considerable need for rheumatological care]. Z Rheumatol

Offenlegungserklärung:

Der Aufbau von Rheuma-VOR wurde aus Mitteln des Innovationsfonds von 2017 bis 2021 gefördert. Fördernummer: 01NVF16029

EV.20

Komorbiditätsmanagement bei ambulanten rheumatologischen Patienten: Eine Untersuchung von Krebsvorsorge und Impfstatus in der KOMO-R-Studie

Vanessa Bartsch¹, Kathrin Standfest¹, Johannes Knitza², Georg Schett³, Axel Hueber^{1,3}

¹Klinik für Innere Medizin 5, Klinikum Nürnberg, Universitätsklinik der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität, Abteilung Rheumatologie, Nürnberg, Germany

²Philipps-Universität Marburg und Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Institut für Digitale Medizin, Marburg, Germany

³Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3 - Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Germany

Einleitung:

Patienten mit rheumatischen Erkrankungen sind einem erhöhten Risiko für Malignome und Infektionen ausgesetzt. Es ist unklar, inwieweit aktuelle Versorgungsstrategien und Präventionsmaßnahmen wie Vorsorgeuntersuchungen und Impfungen angenommen werden. Ziel dieser Auswertung ist die Erfassung von Malignomen und Krebsvorsorgeuntersuchungen, sowie Infektionen und Impfstatus von Patienten in ambulanter rheumatologischer Behandlung. Außerdem erfolgt eine Evaluation der Patientensicht bezüglich der Aufklärungsverantwortung für Impfungen und Vorsorgeuntersuchungen.

Methoden:

Die prospektive KOMO-R-Studie rekrutierte ambulante Patienten mit rheumatischen Erkrankungen (Abteilung Rheumatologie, Klinikum Nürnberg) und randomisierte sie zu einer Intervention mit Informationen über Komorbiditäten oder einer Kontrollgruppe mit Standardversorgung. Wir berichten hier über die Ergebnisse aus den Basisdaten dieser Studie. Die Datenerhebung umfasste die von der EULAR¹ vorgeschlagene Erfassung von Malignomen in der Vorgeschichte, erfolgten Krebsvorsorgeuntersuchungen, chronischen Virusinfektionen, schweren Infektionen und Impfstatus.

Ergebnisse:

Die Studienkohorte umfasste 200 Patienten, 199 Datensätze waren vollständig (63,3 % weiblich, Alter $57,4 \pm 16,3$ (SD) Jahre). 15,6 % waren Raucher und 20,6 % Ex-Raucher. In der Vorgeschichte hatten 13,1 % der Patienten mindestens ein Malignom. Gynäkologische und Darmkrebsvorsorgeuntersuchungen hatten die höchste Adhärenzrate (Brustkrebs 76,5 %, Darmkrebs 75,5 % und Gebärmutterhalskrebs 74,2 %) im Vergleich zu Hautkrebs- (52,3 %) und Prostatakrebsvorsorgeuntersuchungen (48,3 %). Bzgl. Infektionen wurden 9,5 % in der Vergangenheit

auf Grund schwerer Infektionen hospitalisiert. 8,5 % hatten eine chronische Virusinfektion, davon waren 5,5 % Herpes zoster-Infektionen. Hinsichtlich Impfprävention machten 154 Patienten Angaben zum Pneumokokken-Impfstatus, davon hatte über die Hälfte (57,1 %) einen aktuellen Impfstatus. Ähnlich war der Impfstatus bei Influenza mit 52,0 % (n=198). Nur jeder dritte (36,6 %) Patient über 50 Jahre (n=134) hatte eine aktuelle Herpes zoster-Impfung. 43,2 % der Studienteilnehmer gaben an, dass es die Aufgabe des Rheumatologen sei, sie über Krebsvorsorgeuntersuchungen und Impfungen zu informieren. 22,6 % waren diesbezüglich unschlüssig.

Schlussfolgerung:

Lediglich die Hälfte der Patienten nimmt Hautkrebs- und Prostatakrebsvorsorge in Anspruch. Zudem sind die Impfquoten, in Anbetracht des erhöhten Infektionsrisikos bei Rheumapatienten, unzureichend. Da fast jeder zweite Patient die Verantwortung für Informationen über Impfungen und Vorsorgeuntersuchungen bei Rheumatologen sieht, sollten Strategien entwickelt werden, um die Adhärenz zu erhöhen.

Tabelle 1:

| Demographische Daten n=199 | | Vollständiger Impfstatus (n, %) | |
|--------------------------------------|-------------|--------------------------------------|------------|
| Alter (MW ± SD) | 57,4 ± 16,3 | Pneumokokken n=154 | 88 (57,1) |
| BMI (MW ± SD) | 27,3 ± 5,8 | Influenza n=198 | 103 (52,0) |
| Weiblich (n, %) | 126 (63,3) | Herpes zoster n=134 | 49 (36,6) |
| Raucher (n, %) | 31 (15,6) | | |
| Ex-Raucher (n, %) | 41 (20,6) | Krebsvorsorgeuntersuchungen (n, %) | |
| Rheumatische Erkrankung n=199 (n, %) | | Hautkrebs n=174 | |
| Seropositive RA | 42 (21,1) | Vorsorge auf aktuellem Stand | 91 (52,3) |
| Seronegative RA | 31 (15,6) | Nie Krebsvorsorge gehabt | 45 (25,9) |
| AxSpA | 31 (15,6) | Brustkrebs n=115 | |
| PMR | 27 (13,6) | Vorsorge auf aktuellem Stand | 88 (76,5) |
| PsA | 25 (12,6) | Nie Krebsvorsorge gehabt | 3 (2,6) |
| Andere rheumatische Erkrankung | 43 (21,6) | Gebärmutterhalskrebs n=124 | |
| Komorbiditäten n=199 (n, %) | | Vorsorge auf aktuellem Stand | 92 (74,2) |
| Malignom | 29* (14,6) | Nie Krebsvorsorge gehabt | 6 (4,8) |
| Melanom | 7 (3,5) | Prostatakrebs n=58 | |
| Darmkrebs | 5 (2,5) | Vorsorge auf aktuellem Stand | 28 (48,3) |
| Brustkrebs | 3 (1,5) | Nie Krebsvorsorge gehabt | 10 (17,2) |
| Nierenkrebs | 2 (1,0) | Darmkrebs n=143 | |
| Blasenkrebs | 2 (1,0) | Vorsorge auf aktuellem Stand | 108 (75,5) |
| Andere Neoplasie | 10 (5,0) | Nie Krebsvorsorge gehabt | 16 (11,2) |
| Chronische Virusinfektion | 16 (8,0) | Erwartungen der Patienten (n, %) | |
| Herpes zoster-Infektion | 11 (5,5) | Impfungen/Vorsorgeuntersuchungen | |
| Schwere Infektion | 19 (9,5) | sind Verantwortung des Rheumatologen | |
| | | Ja | 86 (43,2) |
| | | Weiss nicht | 45 (22,6) |

*29 Malignome in 26 Patienten, AxSpa - Axiale Spondylarthritis, MW - Mittelwert, PMR - Polymyalgia Rheumatica, PsA - Psoriasis Arthritis, RA - Rheumatoide Arthritis, SD - Standardabweichung

Quellenangaben:

¹ Baillet A et al. Ann Rheum Dis. 2016 Jun;75(6): 965-73.

Offenlegungserklärung:

Diese Studie wurde durch Galapagos unterstützt.

Vanessa Bartsch: Keine angegeben, Kathrin Standfest: Keine angegeben, Johannes Knitza:
Keine angegeben, Georg Schett: Keine angegeben, Axel Hueber: Keine angegeben

EV.21

Effekt der RFA-Visite auf die Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (ERFASS-Studie)

Birte Luise Hägermann¹, Juliana Rachel Hoepfer¹, Sara Eileen Meyer¹, Patricia Steffens-Korbanka², Torsten Witte¹, Dirk Meyer-Olson^{1,3}, Kirsten Hoepfer¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Germany

²Rheumapraxis an der Hase, Osnabrück, Germany

³M&I Fachklinik Bad Pyrmont, Rheumatologie und MVZ Weserbergland, Bad Pyrmont, Germany

Einleitung:

Die Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) hat sich in den letzten Jahren durch neue therapeutische Möglichkeiten deutlich verbessert. Um eine frühzeitige, patientenzentrierte und leitliniengerechte Versorgung durchzuführen, reichen ärztliche Ressourcen allerdings nicht aus. Im Rahmen der Studie „Effektivität der RFA-Sprechstunde-ERFASS“¹ wurde der Einfluss der Versorgung durch rheumatologische Fachassistenten (RFA) im Team mit dem Rheumatologen u.a. auf die Zufriedenheit der Patienten mit der ambulanten Versorgung untersucht.

Methoden:

Prospektive, randomisierte, kontrollierte, multizentrische Studie mit einer Beobachtungszeit von 12 Monaten. Randomisierung von Patienten mit seropositiver RA nach Therapieeinleitung, -umstellung oder -eskalation. Interventionsgruppe (IG): Die RFA-Visite fand 6, 12 und 36 Wochen nach Baseline statt. Die Visiten nach 24 und 52 Wochen verliefen gemäß Versorgungsstandard. Kontrollgruppe (KG): gemäß Versorgungsstandard. Die Zufriedenheit der Patienten wurde mit dem Fragebogen „Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung -Qualität aus Patientenperspektive“ (ZAP)² erfasst, ein standardisiertes Messinstrument bestehend aus 4 Dimensionen und drei Globalfragen. Um zu untersuchen, welche Patienten am meisten von der Teambetreuung profitieren, wurde das Patientenkollektiv anhand der Krankheitsaktivität nach 52 Wochen, gemessen mit dem DAS-28, in zwei Gruppen geteilt: Remission (DAS-28 <2,6, n=102) vs. Nicht-Remission (DAS-28 ≥2,6, n=77).

Ergebnisse:

224 Patienten wurden eingeschlossen. Die Patienten in der IG zeigten eine signifikant höhere Zufriedenheit bei den Dimensionen: Behandler-Patienten-Interaktion (p=0,014), Information (p=0,003) sowie Kooperation (p=0,049) nach 12 Monaten im Vergleich zu den Patienten der KG. Bei der Dimension „Praxisorganisation“ zeigte sich kein Unterschied (p=0,317). In Bezug auf die

Krankheitsaktivität zeigten die Patienten der IG in der Gruppe „Nicht-Remission“ eine signifikant höhere Zufriedenheit bei den Dimensionen: Interaktion ($p=0,010$), Information ($p=0,015$), und Kooperation ($p=0,038$) im Vergleich zur KG, während sich bei den Patienten in Remission nach 12 Monaten in allen Dimensionen kein signifikanter Unterschied zeigte (s. Abb. 1).

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse zeigen eine signifikant höhere Zufriedenheit bei Patienten mit RA in der Teambetreuung. Insbesondere Patienten mit weiterhin vorliegender Krankheitsaktivität profitieren von der zusätzlichen Betreuung durch die RFA im Vergleich zu den Patienten in Remission. Dies stellt im klinischen Kontext in Bezug auf den Versorgungsbedarf, vor allem in Hinblick auf schwer behandelbare Patienten einen großen Mehrwert dar. Die Teambetreuung sollte damit unabhängig von einer fachärztlichen Unterversorgung diskutiert werden.

Quellenangaben:

- 1 Hoepfer JR, et al. Effect of nurse-led care on outcomes in patients with APCA/RF-positive rheumatoid arthritis with active disease undergoing treat-to-target: a multicenter randomized controlled trial. *RMD Open - Rheumatic & Musculoskeletal Diseases* 2021;7(1).
- 2 Bitzer Em, et al. Zufriedenheit in der Arztpraxis aus Patientenperspektive – Psychometrische Prüfung eines standardisierten Erhebungsinstrumentes. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften* 1999;7(3):196-209.

Offenlegungserklärung:

Keine

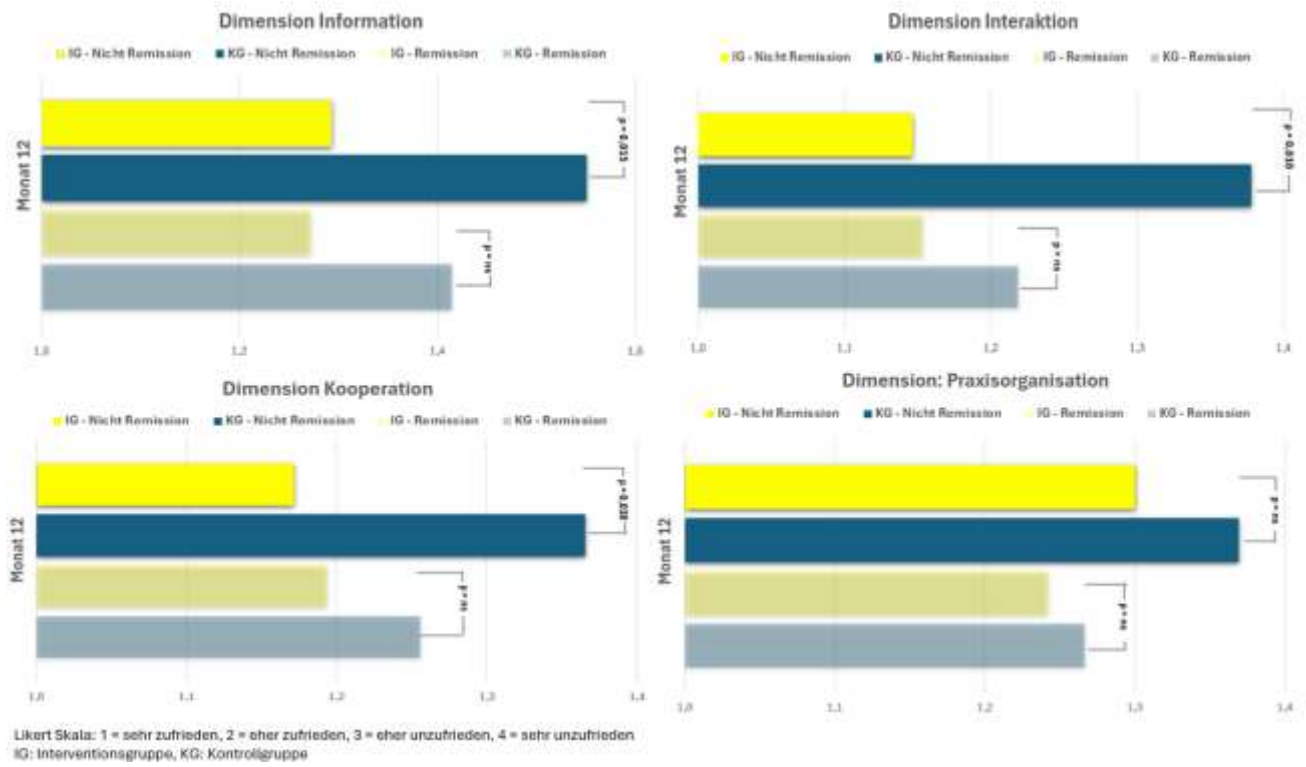


Abb. 1 Zufriedenheit in der ambulanten Versorgung zu Monat 12, Vgl. Remission und Nicht-Remission in der IG und KG

EV.22

ERIN - Register zur Erfassung rheumatischer Immuntherapie-bedingter Nebenwirkungen: Die ersten Erfahrungen

Didzis Gailis¹, Fabian Ullrich², Sophia Dombret¹, Marcel Müller³, Ulrich Mansmann³, Alla Skapenko¹, Hendrik Schulze-Koops¹

¹LMU Klinikum, Sektion für Rheumatologie und Klinische Immunologie, München, Germany

²LMU Klinikum München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Sektion Rheumatologie und klinische Immunologie, München, Germany

³LMU Klinikum, Institut für Medizinische Informationsverarbeitung Biometrie und Epidemiologie, München, Germany

Einleitung:

Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICIs) und andere Immuntherapien haben die Tumorthherapie und hiermit die Prognose zahlreicher Malignome in den vergangenen Jahren revolutioniert. Das Nebenwirkungsprofil der ICIs unterscheidet sich von dem konventioneller Tumorthérapien. Neben de novo auftretenden auto-inflammatorischer Nebenwirkungen lassen sich Exazerbationen vorbestehender Autoimmunerkrankungen beobachten. Durch unerwünschte Wirkungen am muskuloskelettalen System, den sogenannten rheumatic immune-related adverse events (rh-irAE), spielen ICIs eine immer größere Rolle im rheumatologischen Alltag. Aktuell fehlen evidenzbasierte Daten zur bestmöglichen Behandlung der rh-irAEs. Im März 2024 wurde in München unter der Schirmherrschaft der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) und der Rheumaliga das Register zur Erfassung entzündlich-rheumatischer Nebenwirkungen von (Tumor-)Immuntherapien etabliert. Das Register hat zum Ziel, tiefgreifende Erkenntnisse über komplexe Autoimmunphänomene im Rahmen von rh-irAEs zu gewinnen und hierdurch Therapieempfehlungen auszusprechen, Risikogruppen zu identifizieren und die medizinische Versorgung Betroffener zu verbessern.

Methoden:

Das Register zur Erfassung rheumatischer Immuntherapie-bedingter Nebenwirkungen (ERIN) ist ein retro- und prospektives, multizentrisches, beobachtendes klinisches Online-Register, das von allen Angehörigen medizinischer Fachkreise genutzt werden kann. Die Eingabe von Daten betroffener Patient:Innen über 18 Jahre kann longitudinal oder nur zu einem Zeitpunkt erfolgen. Aktuell lassen sich Arthritiden, Arthralgien, Tenosynovitiden/Enthesitiden, Vaskulitiden, Myositiden sowie Kollagenose-/Polymyalgia-/Spondylarthritis-/ und Sarkoidose-ähnliche Krankheitsbilder klassifizieren. Die erste Auswertung gibt einen demographischen Überblick über die bis dato eingeschlossenen Patient:Innen.

Ergebnisse:

Seit der Öffnung des ERIN-Registers im März 2024 wurden 13 Patient:Innen (5/13 weiblich) mit einem medianen Alter von 64 Jahren eingeschlossen. Die häufigsten primären Tumorerkrankungen waren ein malignes Melanom (5/12) und ein Plattenepithelkarzinom (3/12), gefolgt von Urothel- und nicht-kleinzelligen-Lungenkarzinomen (je 2/12). Die Immuntherapie erfolgte bei 7/12 mit Nivolumab, bei je 4/12 mit Ipilimumab und Pembrolizumab, und bei je 1/12 mit anderen ICIs. Bei 10 Patient:Innen wurde eine Arthritis diagnostiziert, bei 3 Patient:Innen eine begleitende Enthesitis und Tenosynovitis. Je ein Patient zeigte ein Spondyloarthritis- und ein Polymyalgia-ähnliches Krankheitsbild. Bei einem Patienten kam es zur Exazerbation einer vorbestehenden entzündlich-rheumatischen Erkrankung.

Schlussfolgerung:

Das ERIN-Register ist das weltweit erste Register zur gezielten Erfassung entzündlich-rheumatischer irAEs. Eine Sektoren-übergreifende Zusammenarbeit mit allen Studienzentren ist Voraussetzung für eine umfassende Datenanalyse. Durch Etablierung eines wissenschaftlichen Beirats sollen Qualität und Erkenntnisgewinn des Registers weiter optimiert werden. Eine Einspeisung der Daten in das internationale Side Effect Registry Immuno-Oncology-(SERIO)-Register ist geplant.

Quellenangaben:

1 Dang QM, Watanabe R, Shiomi M, Fukumoto K, Nobashi TW, Okano T, Yamada S, Hashimoto M. Rheumatic Immune-Related Adverse Events due to Immune Checkpoint Inhibitors-A 2023 Update. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar 15;24(6):5643. doi: 10.3390/ijms24065643. PMID: 36982715; PMCID: PMC10051463.

EV.23

Nutzung und Perspektiven künstlicher Intelligenz in der Rheumatologie – Ergebnisse einer Umfrage unter Rheumatolog:innen in Deutschland

Marie-Therese Holzer¹², Anna Meinecke¹³, Felix Müller¹⁴, Isabell Haase¹², Harriet Morf¹⁵, Thorben Witte¹⁶, Hannah Labinsky¹⁷, Philipp Klemm¹⁸, Johannes Knitza¹⁹, Martin Krusche¹²

¹Arbeitsgemeinschaft Junge Rheumatologie, Berlin, Germany

²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, III. Medizinische Klinik, Sektion Rheumatologie, Hamburg, Germany

³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Germany

⁴Universitätsklinikum Augsburg, III. Medizinische Klinik, Sektion Rheumatologie, Augsburg, Germany

⁵Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3 - Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Germany

⁶Helios Klinik Emil von Behring, Pneumologie, Berlin, Germany

⁷Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik II, Rheumatologie und Immunologie, Würzburg, Germany

⁸Kerckhoff-Klinik, Campus Kerckhoff der Universität Gießen, Rheumazentrum, Bad Nauheim, Germany

⁹Universitätsklinikum Marburg, Institut für Digitale Medizin, Marburg, Germany

Einleitung:

Die Fortschritte und Entwicklungen im Bereich der künstlichen Intelligenz (KI) können auch die Medizin grundlegend verändern. Wie KI tatsächlich im klinischen Alltag in der Rheumatologie eingesetzt wird und welche Bedenken und Erwartungen an die KI seitens der Rheumatolog:innen vorliegen, ist bisher jedoch nicht untersucht. Unsere Studie betrachtet das aktuelle Nutzungsverhalten sowie die Wahrnehmung von KI unter Rheumatolog:innen in Deutschland.

Methoden:

Die prospektive Online-Umfrage wurde seitens der Arbeitsgemeinschaft Junge Rheumatologie (AGJR) entworfen und enthielt 17 Fragen zur KI hinsichtlich bisheriger Nutzung, Bedenken, Vorteile und Erwartungen. Der Fragebogen wurde auf dem 51. Kongress der deutschen Gesellschaft für Rheumatologie vor Ort, per E-Mail, auf sozialen Medien und mittels QR-Codes vom 30.08.2023-04.11.2023 verteilt.

Ergebnisse:

Von den 172 teilnehmenden Rheumatolog:innen gab die Mehrheit an, noch nie KI im klinischen Alltag verwendet zu haben (126/172, 73%). Das Wissen hinsichtlich KI wurde von 88% (151/172) der Teilnehmenden als sehr gering bis mittelmäßig eingeschätzt. Ferner gaben 84% (144/172) an, Schulungen und Fortbildungen in diesem Bereich zu befürworten. Häufig genannte mögliche Vorteile von KI lagen laut Teilnehmer:innen in der Diagnostik (125/172, 73%), dem Verfassen von Arztbriefen (121/172, 70%), der Datenanalyse (120/172, 70%) oder der Dokumentation (119/172, 69%). Weiterhin wurde von den meisten Rheumatolog:innen ein positiver Einfluss von KI auf die Patient:innenversorgung (104/172, 60%) und auf die tägliche Arbeitsbelastung (106/172, 62%) angegeben. Ein Großteil der Befragten (141/172, 82%) gab an, bei einer KI-unterstützten Diagnosestellung ein transparentes Entscheidungssystem vor einem intransparenten Algorithmus mit höherer Genauigkeit zu bevorzugen. Am häufigsten genannte Barrieren waren unter anderem die Frage der Verantwortlichkeit bei der Nutzung von KI (110/172, 64%) und die Datensicherheit (99/172, 58%).

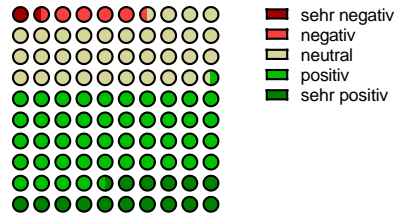
Schlussfolgerung:

Dies die erste Studie in der Rheumatologie, die das Nutzungsverhalten und die Akzeptanz im Umgang mit KI in diesem Fachbereich untersucht. Während vermehrt ein positiver Einfluss von KI auf den klinischen Alltag angenommen wird, ist die Diskrepanz zu aktueller Nutzung sowie mangelndem KI-Wissen hervorzuheben. Entsprechende Schulungs- und Weiterbildungsangebote für Rheumatolog:innen scheinen daher essentiell und sollten gefördert werden.

Abbildung 1: Vermuteter Einfluss von künstlicher Intelligenz (KI) auf die klinische Versorgung (A-D), der aktuelle Wissensstand hinsichtlich KI (E) sowie der Wunsch nach Schulung und Fortbildung (F)

A

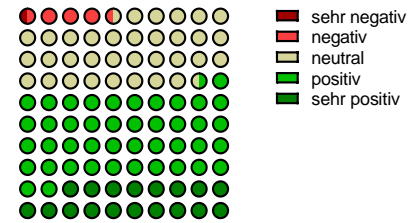
Einfluss von KI auf Patient:innenversorgung



Anteil der Befragten (in %)

B

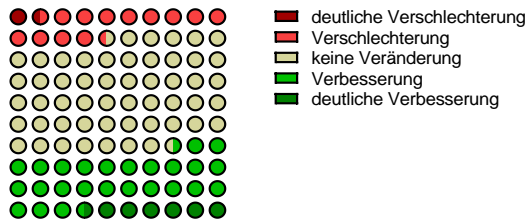
Einfluss von KI auf Arbeitslast



Anteil der Befragten (in %)

C

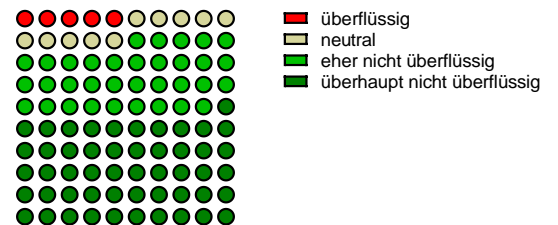
Einfluss von KI auf zukünftige Patient:innen-Arzt-Beziehung



Anteil der Befragten (in %)

D

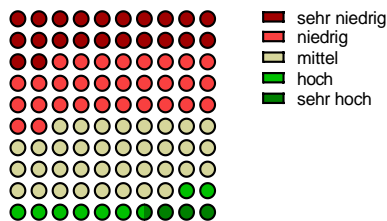
Wird KI Ihre medizinische Arbeit überflüssig machen?



Anteil der Befragten (in %)

E

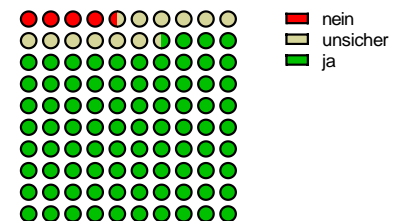
Wissen bezüglich KI



Anteil der Befragten (in %)

F

Wunsch nach Schulung



Anteil der Befragten (in %)

Offenlegungserklärung:

Die Autor:innen haben keine Interessenskonflikte hinsichtlich der Inhalte des Abstracts.

Anmerkung: geteilte Erstautorenschaft von MTH und AM, geteilte Letztautorenschaft von JK und MK

EV.24

reclarit, eine digitale Gesundheitsanwendung verbessert die mentale Lebensqualität bei Patient:innen mit rheumatoider Arthritis (RA)

Gitta Jacob¹, Oliver Bültmann¹, Frank Behrens², Michaela Köhm², Dagmar Strotkamp³, Linda Betz¹

¹GAIA AG, Hamburg, Germany

²Rheumatology, Immunology, Inflammation Medicine University Hospital and Institute for Translational Medicine and Pharmacology ITMP, Frankfurt, Germany

³Chugai Pharma Germany GmbH, Frankfurt, Germany

Einleitung:

Rheumatoide Arthritis (RA) beeinträchtigt durch Krankheitsaktivität, strukturelle Schäden und das Fortschreiten der Erkrankung die Lebensqualität der Patient:innen und kann zu zusätzlichen psychosozialen Belastungen führen. reclarit ist eine internetbasierte therapeutische digitale Gesundheitsanwendung, die für Patient:innen mit RA entwickelt wurde und auf kognitiver Verhaltenstherapie basiert. Ziel dieser Studie war die Untersuchung der Effektivität von reclarit in Bezug auf die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) bei RA-Patient:innen.

Methoden:

In dieser in Deutschland durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie (DRKS00025256) wurden 354 RA-Patient:innen im Alter von über 18 Jahren eingeschlossen und entweder in die Interventionsgruppe (IG; reclarit zusätzlich zur Standardbehandlung (SOC), n=170) oder in die Kontrollgruppe (CG; nur SOC, n=184) randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36) von Baseline bis Monat 3.

Die sekundären Endpunkte umfassten Depression (PHQ-9), generalisierte Angst (GAD-7), Fatigue (BRAf-MDQ), Arbeits- und Sozialfähigkeit (WSAS), Schmerzen (numerische Ratingskala 0-10), physische Funktion bei RA (HAQ-DI) und Sicherheit.

Ergebnisse:

Nach 3 Monaten waren die Scores der mentalen Komponenten (MCS) des SF-36 in der IG signifikant höher als in der CG. In der ITT-Population verbesserte sich der SF-36 MCS von 33,6 auf 38,6 in der IG und von 34,2 auf 35,7 in der CG. Der Effekt blieb nach 6 Monaten mit einer Gesamteffektgröße (Cohen's d) von 0,23 erhalten (Tabelle 1).

Auch bei den sekundären psychosozialen Endpunkten zeigte die Interventionsgruppe (IG) eine signifikante Verbesserung. Fatigue verbesserte sich von 33,8 auf 27,67 bzw. 31,1 auf 30,7 (Cohen's d

=0,21, p=0,003) in der IG bzw. CG. Der Effekt blieb in Monat 6 stabil. Depressionen (Cohen's d =0,30, p<0,001), generalisierte Angst (d=0,23, p=0,003) sowie Arbeits- und Sozialfähigkeit (Cohen's d=0,06, p=0,028) verbesserten sich nach Monat 3 ebenfalls signifikant. Es wurden keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Schmerzen oder die physischen Komponenten (PCS) des SF-36 beobachtet.

Tabelle 1: Veränderung mentalen Lebensqualität des SF-36 (SF-36 MCS) nach 3 und 6 Monaten

| | Zeitpunkt | CG | | IG | | ANCOVA | | |
|-----|-----------|--------|------|--------|------|----------------------------|--------|---------------------|
| | | Mittel | SD | Mittel | SD | Behandlungseffekt (95% CI) | p-Wert | Cohen's d (95% CI) |
| ITT | T0 | 34.2 | 9.7 | 33.6 | 9.8 | - | - | - |
| | T1 | 35.7 | 12.6 | 38.6 | 12.8 | 3.3 (0.7, 5.9) | 0.014 | 0.23 (0.001, 0.046) |
| | T2 | 36.4 | 13.5 | 39.4 | 12.6 | 3.3 (0.5, 6.2) | 0.020 | 0.23 (-0.007, 0.46) |

(ITT = intention to treat), T1= 3 Monate, T2= 6 Monate), IG= Interventionsgruppe, CG = Kontrollgruppe

Schlussfolgerung:

Die digitale Gesundheitsanwendung reclarit zeigte eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität bei RA-Patient:innen nach 3 Monaten. Dieser Effekt war auch nach 6 Monaten stabil.

Offenlegungserklärung:

Frank Behrens:

Abbvie, Amgen, Biogen, BMS, Celgene, Chugai, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Sanofi, Pfizer, Prophylis, Rallybio, Roche, UCB

Michael Koehm:

Abbvie, Amgen, Biogen, BMS, Celgene, Chugai, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Sanofi, Pfizer, Prophylis, Rallybio, Roche, UCB

Gitta Jacob, Oliver Bültmann, Linda Betz:

GAIA AG Hamburg

Dagmar Strotkamp:

Chugai Pharma Germany GmbH

EV.25

Häufigkeit, Diagnose und Management der Polymyalgia rheumatica in Deutschland –
Datenbankanalyse von Versichertendaten

Wolfgang Schmidt¹, Marco Alibone², Paul Ludwig², Dominik Obermüller², Dennis Häckl³, Katrin Tönnessen⁴, Mirjam Fließner⁴, Franziska Karl⁴, Hien Nguyen⁴, Annika Boas⁴, Nils Venhoff⁵

¹Immanuel Krankenhaus Berlin, Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie, Standort Berlin-Buch, Berlin, Germany

²InGef – Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH, Berlin, Germany

³WIG2 Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung, Leipzig, Germany

⁴Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany

⁵Universitätsklinikum Freiburg, Department Innere Medizin Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg, Germany

Einleitung:

Es gibt bisher wenige Daten zur Epidemiologie der Polymyalgia rheumatica (PMR) in Deutschland. Nationale Prävalenzschätzungen gehen von nur 69.000 Betroffenen aus, was im internationalen Vergleich niedrig wäre (<https://dgrh.de/Start/DGRh/Presse/Daten-und-Fakten/Rheuma-in-Zahlen.html>). Diese Analyse stellt aktuelle, für Deutschland repräsentative Daten vor.

Methoden:

Analysiert wurde im Querschnitt eine für die deutsche Bevölkerung repräsentative Stichprobe von 4,8 Millionen Versicherten aus der InGef (Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH) - Forschungsdatenbank, die anonymisierte Längsschnittdaten von mehr als 60 gesetzlichen Krankenversicherungen enthält. Einschlusskriterien waren Alter >50 Jahre zum 01.01. eines jeden Studienjahres, kontinuierlicher Versicherungsstatus in einer Basisperiode von 3 Jahren und in den darauffolgenden 8 Quartalen für die longitudinale Analyse. Für die Inzidenzanalysen durften die ICD-Code M35.3 (PMR) und M31.5 (Riesenzellarteriitis mit PMR) noch nicht in der Basisperiode kodiert worden sein. Die Ergebnisse wurden zusätzlich auf die deutsche Bevölkerung extrapoliert.

Ergebnisse:

Je 1,7 Millionen Versicherte erfüllten für die Jahre 2018-2021 die Ein- und Ausschlusskriterien. Tabelle 1 nennt Inzidenz und Prävalenz. Die inzidenten Patienten waren 71,8 (SD ±9,7) und die prävalenten Patienten 75,3 (SD ±9,4) Jahre alt. 58,0% der inzidenten und 62,7% der prävalenten Patienten waren weiblich. Die Diagnose wurde zu 88% ambulant gestellt, davon am häufigsten im hausärztlichen

Bereich (61%), durch Rheumatologen (10%) und durch Orthopäden (8%). Zusätzliche 21% wurden nach Diagnosestellung zu Rheumatologen überweisen und dort behandelt. Hausärzte verordneten am häufigsten die Medikation, gefolgt von Rheumatologen. Glukokortikoide erhielten 13% \leq 25 Wochen, 43% für >25-52 Wochen, 31% für >52-104 Wochen und 13% für >104 Wochen. Methotrexat wurde bei 19% der Patienten verschrieben. Tabelle 2 nennt wichtige Komorbiditäten der prävalenten Patienten.

Schlussfolgerung:

Entgegen bisheriger Auffassung ist Deutschland eines der Länder mit der höchsten Inzidenz und Prävalenz der RZA. Weniger als ein Drittel der Patienten werden bisher durch Rheumatologen diagnostiziert und behandelt. Relevante Komorbiditäten sind häufig.

Tabelle 1: Inzidenz und Prävalenz der PMR im Alter ab 50 Jahren in Bezug auf die deutsche Bevölkerung

| Inzidenz | | | |
|------------------|----------------------|---|----------|
| Jahr | PMR-Patienten | Pro 100.000 \geq 50 Jahre | % |
| 2018 | 40.386 | 111 | 0,11 |
| 2019 | 43.673 | 119 | 0,12 |
| 2020 | 43.158 | 117 | 0,12 |
| 2021 | 41.206 | 111 | 0,11 |
| Prävalenz | | | |
| 2018 | 320.084 | 869 | 0,87 |
| 2019 | 333.027 | 896 | 0,90 |
| 2020 | 340.447 | 910 | 0,91 |
| 2021 | 351.340 | 937 | 0,94 |

Tabelle 2: Häufigste relevante Komorbiditäten bei prävalenten RZA-Patienten zwischen 2018 und 2021

| Erkrankung | ICD Code | Durchschnittlicher Anteil |
|-------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| Arterieller Hypertonus | I10 | 76,1 % |
| Fettstoffwechselstörung | E78 | 55,7 % |
| Diabetes mellitus | E11, E14 | 39,3 % |
| Osteoporose | M80, M81 | 30,2 % |
| Katarakt | H25, H26 | 27,3 % |
| Koronare Herzkrankheit | I25 | 23,7 % |
| Chronische Niereninsuffizienz | N18 | 19,4 % |
| Glaukom | H40 | 12,5 % |

Offenlegungserklärung:

WAS: Als Referent tätig für für Abbvie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Chugai, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Medac, Novartis, Roche, UCB; Beraterhonorare für Abbvie, Amgen, Fresenius Kabi, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi; Forschungsgelder als Principal Investigator für Abbvie, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi.

MA, PL, DO: Mitarbeiter InGef - Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH

DH: Mitarbeiter WIG2 - Wissenschaftliches Institut für Gesundheitsökonomie und Gesundheitssystemforschung

KT, MF, FK, HN, AK: Mitarbeiter Novartis GmbH

NV: Als Referent tätig für AbbVie, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Celgene, GSK, Novartis, Pfizer, Janssen, Roche, UCB, Vifor. Beraterhonorare von AbbVie, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, GSK, Novartis, Pfizer, Janssen, Roche, UCB, Vifor. Forschungsgelder von AbbVie, Medac, Novartis, Pfizer.

EV.26

Welches Potential hat ChatGPT für eine qualifizierte Patienteninformation? Versuch einer systematischen Analyse

Gernot Keyßer¹, Alexander Pfeil², Monika Reuss-Borst³, Inna Frohne⁴, Olaf Schultz⁵, Oliver Sander⁶

¹Universitätsklinikum Halle (Saale), Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Halle (Saale)

²Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, Germany

³Bad Bocklet, Rheumatologische Facharztpraxis, Bad Bocklet, Germany

⁴Privatpraxis für Rheumatologie, Essen, Germany

⁵Acura Kliniken Baden-Baden, Abteilung Rheumatologie, Baden-Baden, Germany

⁶Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Rheumatologie, Düsseldorf, Germany

Einleitung:

Der Chatbot ChatGPT stellt einen Meilenstein in der Interaktion zwischen Menschen und großen, über das Internet zugänglichen Datenbanken dar. Er ermöglicht mit einer Kommunikation in Alltagssprache die Beantwortung komplexer Fragen und ist damit eine potentielle Informationsquelle für Betroffene rheumatischer Erkrankungen.

Ziel der Untersuchung war es, herauszufinden, ob Chat GPT (Version 3.5) in der Lage ist, qualifizierte Antworten zur Anwendbarkeit von Verfahren der Komplementär – und Alternativmedizin (CAM) (Homöopathie, Ayurveda, Phytotherapie) bei rheumatoider Arthritis, Systemischem Lupus erythematodes (SLE) und Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) zu liefern. Außerdem wurde untersucht, welchen Einfluss die Art der Fragestellung auf die erhaltenen Ergebnisse haben könnte.

Methoden:

Die Befragung erfolgte in drei Abschnitten. In Abschnitt A wurde eine offene Frage zu Behandlungsmöglichkeiten bei einem der drei Krankheitsbilder gestellt. In Abschnitt B wurde allgemein nach möglicher Anwendung für CAM bei einer der drei Erkrankungen gefragt. In Abschnitt C wurden konkret Applikationsmöglichkeiten für die drei genannten CAM-Verfahren für jede Diagnose erfragt. In den Abschnitten B und C wurden die Fragen jeweils in zwei Modifikationen gestellt. Die erste fragte danach, ob das Verfahren überhaupt anwendbar ist. Die zweite Frage erkundigte sich nach konkreten Anwendungen aus den genannten Verfahren. Die Validität der Ergebnisse wurden von Mitgliedern der DGRh-Kommission für Komplementäre Heilverfahren und Ernährung anhand des ChatGPT Reliability Scores, einer 7-stufigen Likert-Skala, ausgewertet.

Ergebnisse:

Zu den offenen Fragen im Abschnitt A lieferte ChatGPT die validesten Ergebnisse mit einem mittleren Scorewert von 6,2. In B und C wurden zahlreiche CAM-Anwendungen erwähnt, die nicht durch wissenschaftliche Evidenz gestützt sind. In diesen Abschnitten waren die Ergebnisse sehr deutlich von der Art der Fragestellung abhängig (Scores zwischen 2,8 und 6,5). Suggestierte die Frage eine Anwendungsabsicht der CAM, entfielen häufig Hinweise auf die fehlende Evidenz, die Qualität der Antwort wurde dann in 11 von 12 Fällen schlechter bewertet, im Mittel um einen Punkt, im Einzelfall um mehr als drei Punkte.

Schlussfolgerung:

Die Antworten von ChatGPT 3.5 zur Anwendung von CAM bei definierten rheumatischen Erkrankungen lassen häufig eine ausreichende wissenschaftliche Evidenz vermissen. Zudem beeinflusst die Art der Fragestellung die Qualität der Aussagen erheblich. Eine kritiklose Anwendung von ChatGPT 3.5 als Instrument der Patienteninformation kann derzeit nicht empfohlen werden.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren erklären, dass zum vorliegenden Abstract keine Interessenskonflikte bestehen.

EV.27

Sind Patient: innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen bereit für die Behandlung mit medizinischem Cannabis? Ergebnisse einer Chatbot-basierten Umfrage

Jutta Richter¹, Aurelia Beichert¹, Tim Filla¹, Dilan Sert², Murat Aslandag², Matthias Schneider¹, Jörg Distler¹, Inna Frohne¹

¹Klinik für Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland, Hiller Forschungszentrum, Universitätsklinikum Düsseldorf, Medizinische Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Deutschland, Düsseldorf, Germany
²Asepha GbR, Leipzig, Germany

Einleitung:

Medizinisches Cannabis könnte in Zukunft eine bedeutende Rolle in der Schmerztherapie als auch in der anti-inflammatorischen Therapie bei Patient: innen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen (ERE) spielen. Allerdings existieren kaum Daten über stattgehabten Konsum und die Bereitschaft der Patient: innen für eine Behandlung mit medizinischem Cannabis. Daher ist es erforderlich, weitere Daten zu erheben. Wir untersuchten die Einstellung der Patient: innen gegenüber einer potenziellen klinischen Studie zur Einnahme von medizinischem Cannabis.

Methoden:

Die digitale Umfrage wurde mittels des Chatbots Asepha (2) generiert. Die Patient: innen konnten die Studie mittels eines klinikeigenen iPads (Version 9) ausfüllen oder die Studie über einen QR-Code scannen und an ihrem eigenen mobilen Endgerät ausfüllen. Die Antworten der Patient: innen wurden anonym erfasst. Es wurde die Bereitschaft der Patient: innen, an einer klinischen Studie mit medizinischem Cannabis teilzunehmen erfragt und Bedenken ermittelt, die Patient: innen von der Teilnahme an einer solchen klinischen Studie abhalten könnten. Deskriptive Daten und penalized ordinal regression (POR) wurden mittels R durchgeführt. Ein positives Votum der Ethikkommission liegt vor und eine DRKS-Registrierung (DRKS00030875) erfolgte.

Ergebnisse:

Es wurden Daten von insgesamt 250 IRD-Patient: innen erhoben. Es zeigt sich, dass 76% (potenziell) an einer Teilnahme an einer klinischen Studie mit medizinischem Cannabis interessiert sind, obwohl etwa 85 % der IRD-Patient: innen derzeit mit ihrer Behandlung zufrieden sind. Der Hauptgrund für Patient: innen, die unentschlossen waren, medizinisches Cannabis in einer klinischen Studie einzunehmen, war der Mangel an Informationen über Cannabis (67 %), die Angst vor Nebenwirkungen (40 %) und die Angst vor Cannabis Abhängigkeit (31 %). Der POR zeigte, dass vor

allem vorhergegangener Freizeitkonsum, und das Wissen über bekannte Wirkungen von medizinischem Cannabis, nicht aber die aktuellen Schmerzen, Therapiezufriedenheit, sowie die Anzahl der eingenommenen Schmerzmittel oder pflanzlichen Arzneimittel die Bereitschaft der Patient: innen zur Teilnahme an einer klinischen Studie beeinflussen. Insbesondere der frühere Freizeitkonsum von Cannabis, Einschränkungen bei der Ausübung von Alltagsaktivitäten und die derzeitige Therapie mit bDMARDs erhöhen die Bereitschaft zur Teilnahme an klinischen Studien mit Cannabis. Weitere Odds Ratios (OR) sind in Tabelle 2 gelistet.

Schlussfolgerung:

Es zeigt sich, dass klinische Studien mit medizinischem Cannabis häufiger von Patienten angenommen werden, die in der Vergangenheit bereits Freizeitcannabis konsumiert haben. Zu den einschränkenden Faktoren gehören fehlende Informationen über medizinisches Cannabis, Angst vor Cannabis und Angst vor unerwünschten Wirkungen. Dies zeigt, dass es dringend notwendig ist, die Patient: innen besser über medizinisches Cannabis zu informieren, um die Akzeptanz zu erhöhen und damit die Bereitschaft zur Teilnahme an einer entsprechenden klinischen Studie zu erhöhen.

Tabelle 1: Soziodemographische und klinische Daten und die Bereitschaft an einer klinischen Studie mit medizinischem Cannabis (n.a. = non applicable, NRS = numerische Ratingskala, SD = Standardabweichung)

| | Gesamtkohorte n (%) | Bereitschaft medizinisches Cannabis im Rahmen einer klinischen Studie zu testen | | |
|--|------------------------|--|------------------------|---------------|
| | | Ja n (%) | unentschieden n (%) | Nein n (%) |
| | 258 (100) | 88 (38) | 103 (41) | 58 (24) |
| Geschlecht weiblich | 167 (67) | 60 (58) | 68 (66) | 39 (66) |
| Alter in Jahren | | | | |
| 18-39 | 90 (20) | 17 (19) | 21 (20) | 12 (20) |
| 40-65 | 147 (58) | 53 (60) | 62 (60) | 32 (54) |
| >65 | 53 (21) | 18 (20) | 20 (19) | 15 (25) |
| Diagnose | | | | |
| Rheumatoide Arthritis | 93 (37) | 35 (40) | 36 (35) | 22 (37) |
| Spondyloarthritis | 47 (19) | 19 (22) | 17 (17) | 11 (19) |
| Kollagenosen | 62 (25) | 20 (23) | 29 (28) | 13 (22) |
| Vaskuliden | 19 (8) | 7 (8) | 8 (8) | 6 (10) |
| Sonstige | 29 (12) | 8 (8) | 16 (15) | 7 (12) |
| Krankheitsdauer (in Jahren) | 7.8±10.8 | 8.6±9.8 | 7.8±11.2 | 8.9±11.7 |
| aktuelle DMARD Medikation | | | | |
| csDMARD | 115 (46) | 38 (43) | 53 (52) | 24 (41) |
| sdDMARD | 85 (34) | 36 (41) | 30 (29) | 19 (32) |
| bcDMARD | 9 (4) | 3 (3) | 8 (8) | 1 (2) |
| Anzahl aktuell eingenommener Schmerzmittel (Mittelwert ± SD) | 0.84±0.9 | 1 ± 0.9 | 0.8 ± 0.9 | 0.7 ± 0.8 |
| Anzahl aktuell eingenommener Phytopharmaka (Mittelwert ± SD) | 0.97±1.4 | 1.2±1.4 | 1±1.4 | 0.6±1.2 |
| Allgemeinzustand (NRS 0-10; Mittelwert ± SD) | 4.7±2.5 | 5± 2.5 | 4.6±2.4 | 4 ± 2.4 |
| Einschränkungen im Alltag (NRS 0-10, Mittelwert ± SD) | 4±2.9 | 4.5± 2.9 | 4.1± 2.9 | 3.1±2.7 |
| Stattgehabter Freizeitkonsum | 42 (17) | 26 (29) | 12 (12) | 4 (7) |
| Schmerz (NRS 0-10; Mittelwert ± SD) | 3.7± 2.8 | 4.3 ± 2.9 | 3.7 ±2.7 | 3.1 ±2.9 |
| Zufriedenheit mit der aktuellen Medikation | 213 (85) | 75 (85) | 85 (85) | 53 (90) |
| Gründe, die Patient:innen von einer klinischen Studie mit medizinischem Cannabis abhalten | | | | |
| Kein Interesse an Studien | 15 (6) | n.a. | 2 (2) | 13 (22) |
| Sorge vor UAWs | 96 (22) | n.a. | 41 (40) | 15 (25) |
| Sorge vor Abhängigkeit | 44 (18) | n.a. | 32 (31) | 12 (20) |
| Fehlende Informationen | 76 (30) | n.a. | 69 (67) | 7 (12) |
| Angst vor Cannabis | 24 (10) | n.a. | 14 (14) | 10 (17) |

Tabelle 2 Odds ratios (OR) der penalized ordinal regression mit Lambda 0,013) (conventional synthetic (cs) disease modifying drug (DMARD), biological (b) DMARD)

| Variable | OR |
|--|------|
| Erkrankungsdauer | 1,00 |
| Allgemeinzustand | 1,00 |
| Einschränkungen im Alltag | 1,08 |
| Schmerzen | 1,10 |
| csDMARD | 1,23 |
| bDMARD | 1,43 |
| Anzahl aktuell eingenommener Schmerzmittel | 1,00 |
| Anzahl der bereits eingenommenen pflanzlichen Arzneimittel | 1,06 |
| Aktuelle Therapiezufriedenheit | 1,00 |
| Anzahl bekannter Wirkungen über medizinisches Cannabis | 1,50 |
| Stattgehabter Freizeitkonsum | 1,89 |

Soziale Media in der Myositis-Versorgung - Zwischenergebnisse einer explorative Mixed-Methods-Studie unter Myositis-Patient*innen (SociMyo)

Felix Mühlensiepen¹, Katharina Boy¹, Susann May¹, Niklas Ohm¹, Greta Nordmann¹, Martin Heinze¹, Johannes Knitza², Latika Gupta³

¹Medizinische Hochschule Brandenburg, Zentrum für Versorgungsforschung, Rüdersdorf bei Berlin

²Universitätskrankenhaus Gießen und Marburg, Philipps Universität Marburg, Institut für Digitale Medizin, Marburg, Germany

³Royal Wolverhampton Hospitals NHS Trust, Department of Rheumatology, Wolverhampton, Vereinigtes Königreich

Einleitung:

Myositiden, eine Gruppe von autoimmunen und entzündlichen Muskelerkrankungen, stellen sowohl Betroffene als auch Versorger*innen vor erhebliche Herausforderungen [1]. Die Vielschichtigkeit der Myositiden erfordert eine langfristige Therapie, kontinuierliche Überwachung und den Zugang zu präzisen und aktuellen Informationen. In den letzten Dekaden haben sich Social Media Plattformen als wirkungsvolle Werkzeuge erwiesen, um gesundheitsrelevante Informationen zu verbreiten, Evidenz zu kommunizieren, Patient*innen mit ähnlichen Erkrankungen zu vernetzen und emotionale Unterstützung zu bieten [2]. Allerdings wurden die potenziellen Auswirkungen auf - und die Rolle von Social Media in der Behandlung von Myositiden aus Sicht der Betroffenen bislang noch nicht untersucht.

Ziel dieser Studie ist es, die Nutzung von Social Media im Rahmen der Myositis-Versorgung zu explorieren.

Methoden:

Es wird ein Mixed-Methods-Studiendesign, bestehend aus qualitativen Interviews, Analyse von Social Media Content und einer Fragebogenerhebung durchgeführt. Die Teilnehmer*innen werden mit Unterstützung von internationalen Selbsthilfegruppen im Bereich Myositis rekrutiert.

Die Ergebnisse der Interviews und die Social Media-Inhalte werden mittels qualitativer Inhaltsanalyse ausgewertet. Basierend auf den qualitativen Ergebnissen wird ein Fragebogen entwickelt.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 11 Interviews mit Myositis-Patient*innen durchgeführt und die Inhalte einer geschlossenen Facebook-Gruppe zu Myositis analysiert. Die Teilnehmer*innen berichteten die Nutzung verschiedener Social Media Plattformen wie Facebook, X, Instagram und TikTok, wobei die

Wahl der Social Media Plattform vom Alter abhänge. Eine Interviewpartnerin berichtete, dass die herkömmliche Dauer von Arztgesprächen unzureichend sei, weswegen die Social Media-Community als wichtige Ressource für den Austausch über die eigene Erkrankung fungiere. Der Schwerpunkt lege dabei nicht auf der Beschaffung von medizinischen Informationen, sondern auf dem sozialen Miteinander. Dies bestätigen die Inhalte der geschlossenen Facebook-Gruppe, in der der Erfahrungsaustausch und die gemeinsame Krankheitsbewältigung im Vordergrund stehen. Interviewpartner*innen betonen, dass Social Media auch eine wertvolle Informationsquelle für Ärzt*innen darstellen könnten, um die Bedarfe der Patient*innen nachzuvollziehen. Als Risiko in der Nutzung von Social Media wurde der Datenschutz hervorgehoben, wobei private oder geschlossene Gruppen ein Sicherheitsgefühl vermittelten.

Schlussfolgerung:

Social Media nimmt eine wichtige Rolle in der Krankheitsbewältigung bei Myositiden ein. Die qualitativen Daten zeigen, dass dabei der Erfahrungsaustausch und das soziale Miteinander im Vordergrund stehen.

Im Rahmen der anschließenden quantitativen Fragebogenerhebung werden die Motivationen, Präferenzen sowie das Nutzungsverhalten der Myositis-Patient*innen untersucht.

Quellenangaben:

- 1 Pawlitzki M, Acar L, Masanneck L, Willison A, Regner-Nelke L, Nelke C, et al. Myositis in Germany: epidemiological insights over 15 years from 2005 to 2019. *Neurological Research and Practice*. 2022;4(1):62.
- 2 Patel R, Chang T, Greysen SR, Chopra V. Social Media Use in Chronic Disease: A Systematic Review and Novel Taxonomy. *Am J Med*. 2015;128(12):1335-1350. doi:10.1016/j.amjmed.2015.06.015

EV.29

Faktoren im Zusammenhang mit Suizidgedanken bei Patienten mit entzündlich rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen: eine Fall-Kontroll Studie

Eike von Schlichting^{1,2}, Jan Dieris-Hirche^{1,3}, Imke Redeker^{1,2}, Xenofon Baraliakos^{1,2}, Uta Kiltz^{1,2}

¹Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Germany

²Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

³LWL-Universitätsklinikum Bochum, Bochum, Germany

Einleitung:

Die psychische Gesundheit trägt erheblich zur Morbidität von Patienten mit entzündlich rheumatischen und muskuloskelettalen Erkrankungen (iRMDs) bei. Trotz umfangreicher Forschungsarbeiten über depressiven Störungen, liegen nur wenige Daten über das Auftreten von Suizidgedanken bei Patienten mit iRMDs vor.

Ziel dieser Studie ist es, die Prävalenz von Suizidgedanken in einer Kohorte von Patienten mit iRMDs zu ermitteln und die Faktoren zu untersuchen, die mit Suizidgedanken in Verbindung stehen.

Methoden:

Zwischen Mai 2022 und April 2023 wurden Patienten mit mindestens wöchentlichen Suizidgedanken (PHQ 9) identifiziert. In einem Fall-Kontrolldesign wurden iRMD-Patienten 1:3 mit iRMD-Patienten ohne Suizidgedanken verglichen. Es wurde die Krankheitsaktivität, körperliche Funktionsfähigkeit, psychische Gesundheit sowie Risikofaktoren für Suizidalität bewertet. Allen identifizierten Fällen wurde ein standardisiertes klinisches Interview durch einen Facharzt für psychosomatische Medizin angeboten. Psychosomatische Experten und Rheumatologen bewerteten unabhängig voneinander, ob die Suizidgedanken mit der iRMD zusammenhingen. Die Columbia Suicidal Severity Rating Scale wurde zur Bewertung des Ausmaßes der Suizidgedanken verwendet.

Ergebnisse:

Wir identifizierten insgesamt 95 iRMD-Patienten mit Suizidgedanken in einer lokalen Kohorte aus 2960 Patienten. Dies entspricht einer Prävalenz von 3,2 %. 50 Fälle stimmten der Studienteilnahme zu, die mit 150 Alters- und Geschlechts-gematchten Kontrollen verglichen wurden. Patienten mit Suizidgedanken wiesen höhere Werte für Patienten-berichtete Endpunkte und häufiger neurotische- oder pessimistische Persönlichkeitsmerkmale als Kontrollen auf (Tabelle 1, Abbildung 1). Die psychosomatische Untersuchung ergab eine hohe Prävalenz von schweren Depressionen (n=20 (80 %)), somatoformen Belastungsstörungen (n=16 (64 %)) und Trauma bedingten Störungen (9 (n=36 %)). Prädiktoren für Suizidgedanken waren neurotische Persönlichkeit (OR 5,39 (95%CI 1,70-28,3),

Impulsivität (OR 2,0 (95%CI 1,06-4,39), Vorhandensein einer somatoformen Störung (OR 1,63 (95%CI 1,09-2,88) und kürzere Krankheitsdauer (OR 0,94 (95%CI 0,69-0,96). Einen kausalen Zusammenhang zwischen iRMD und Suizidgedanken wurde von Psychosomatikern mit höheren Werten angegeben als von Rheumatologen (5,4 (3,5) versus 1,6 (1,6)).

Schlussfolgerung:

In unserer Beobachtungskohorte gab eine beträchtliche Anzahl von Patienten Suizidgedanken an. Neurotischer Persönlichkeit, Impulsivität, somatoforme Belastungsstörungen und kürzerer Krankheitsdauer waren mit dem Auftreten von Suizidgedanken assoziiert. Größere Studien wären hilfreich, um Suizidalität und derer zugrunde liegenden Faktoren bei iRMD-Patienten genauer zu verstehen.

| Variable | Fälle (n=50) | Kontrollen (n=150) |
|--|-----------------|--------------------|
| Alter, in Jahren | 58.3 (11.1) | 56.5 (10.3) |
| Geschlecht, männlich, n (%) | 21 (42) | 54 (36) |
| Familienstand, verheiratet, n (%) | 32 (64) | 106 (70.7) |
| Bildungsgrad, Universitätsabschluss | 2 (4) | 19 (12.7) |
| Beschäftigt in Voll- oder Teilzeit | 7 (14) | 67 (44.7) |
| Arbeitsproduktivität (WPAI), Beeinträchtigung von Aktivitäten | 57.4 (25.6) | 33.3 (23.3) |
| Krankheitsdauer, in Jahren | 8.7 (8.7) | 9.5 (10.4) |
| Krankheitsschwere, ≥ 3 einer 4-Punkt Likert Skalar, n (%) | 8 (16) | 4 (2.6) |
| Symptom severity Score 0-12 | 8.8 (2.5) | 4.2 (3.3) |
| CRP, median (SD) | 0.4 (7.8) | 0.2 (1.5) |
| bDMARDs, n (%) | 23 (46) | 51 (34) |
| Patient Globalurteil, 0-10 NRS | 5.3 (2.4) | 3.9 (2.4) |
| Schmerz, 0-10 NRS | 5.8 (2.2) | 3.9 (2.6) |
| Widespread Pain Index, 0-19 | 9.3 (4.4) | 4.3 (4.0) |
| EQ-5D, 0-1 | 0.4 (0.3) | 0.7 (0.2) |
| Selbstwirksamkeit (ASES Arthritis Self Efficacy Scale), 1-10 | 3.6 (1.8) | 7.1 (2.1) |

Table 2: Patienten und Krankheitsparameter, Werte sind angegeben als Mittelwert (Standardabweichung).

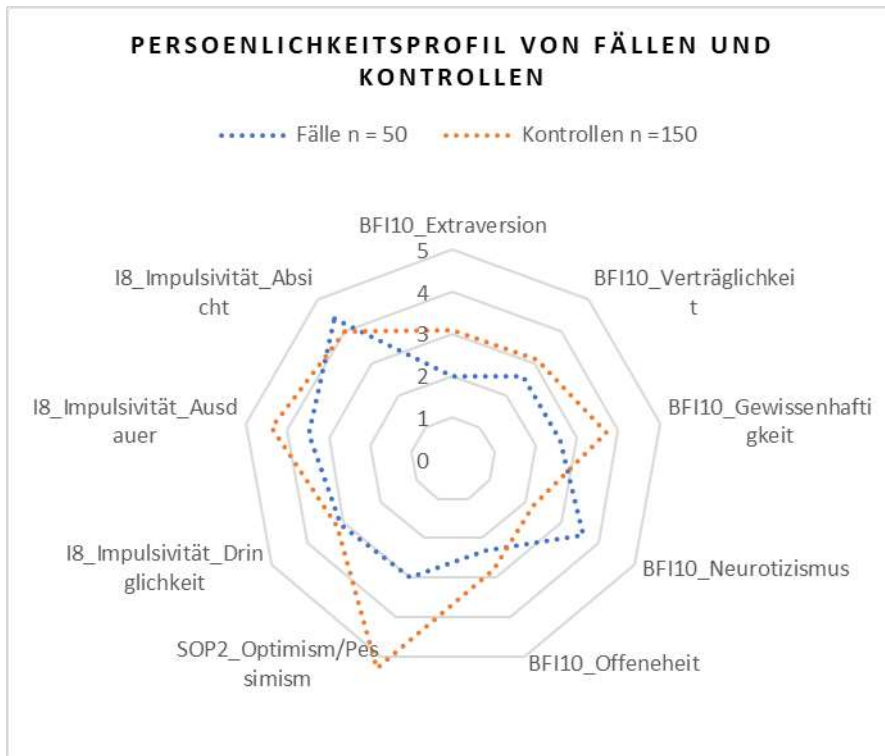


Abbildung 1: Persönlichkeitsprofil von Fällen und Kontrollen Werte sind angegeben als Mittelwert (Standardabweichung).

Offenlegungserklärung:

Die Durchführung des Projektes wurde finanziell durch den Projektpreis der Deutschen Rheumastiftung 2022 unterstützt.

EV.30

Asymptomatische Gichtmanifestation – ein relevantes Problem beim diabetischen Fußsyndrom?

Viktor Rehwaldt¹

¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Medizinische Klinik III, Rheumatologie, Dresden, Germany

Einleitung:

Aus der klinischen Praxis sind Fälle bekannt, in denen die Komorbidität einer Gicht mit einem diabetischen Fußsyndrom (DFS) aufgrund atypischer oder asymptomatischer Präsentationen - beispielsweise bei Vorliegen einer Polyneuropathie - eine diagnostische Herausforderung darstellt.^{1,2} Ziel dieser Studie ist eine Beschreibung von Gichterkrankungen in der Gruppe der DFS-Patienten und Identifikation möglicher Besonderheiten.

Methoden:

In dieser Beobachtungsstudie wurden prospektiv und retrospektiv Patienten mit Aufnahme-diagnose eines diabetischen Fußsyndroms eingeschlossen. Es erfolgte die übliche Diagnostik und Therapie im Rahmen der stationären Behandlung des DFS. Ergab sich während des Aufenthaltes die Differentialdiagnose einer Gicht, erfolgte eine entsprechende Diagnostik, welche je nach klinischer Notwendigkeit beispielsweise ein Dual-Energy-CT oder die Asservierung von Alkohol-fixiertem OP-Material beinhaltete. Zusätzliche, studien-spezifische medizinische Maßnahmen wurden nicht durchgeführt. Im Anschluss wurden epidemiologische und klinische Parameter erhoben und Patienten mit ausschließlich DFS sowie DFS und Gichterkrankung miteinander verglichen. Patienten, in den sich der Verdacht auf eine atypische/asymptomatische Gichtmanifestation ergab, wurden zusätzlich in Form einer Fallserie zusammengefasst.

Ergebnisse:

In 2019 und 2020 wurden 101 Patienten eingeschlossen. Ein Vergleich zwischen Patienten mit DFS und Gichterkrankung sowie Patienten mit ausschließlich DFS ergab ein höheres Alter (74 vs 67 Jahre, $p = 0,00716$), schlechtere Nierenfunktion (eGFR 46 vs 59 ml/min, $p = 0,004158$) sowie höhere Prävalenz einer Diuretikatherapie (52% vs 80%, $p = 0,006847$). Die Serum-Harnsäure lag bei Gichtpatienten höher als in der Kontrollgruppe, verfehlte jedoch das Signifikanzniveau (424 vs 376 $\mu\text{mol/l}$, $p = 0,08571$). Bei 5 Patienten wurde die Neudiagnose einer atypischen Gichtmanifestation gestellt, das entscheidende diagnostische Mittel war in 3 Fällen die polarisationsmikroskopische Untersuchung von im Rahmen einer Amputation gewonnenem, alkoholasserviertem Material, in jeweils einem Fall die intraoperative makroskopische Beurteilung und die Dual-Energy-Computertomografie.

Schlussfolgerung:

Bei Patienten mit DFS ist eine Gicht als Komorbidität weit verbreitet. DFS-Patienten können atypische klinische Präsentationen einer Gichterkrankung entwickeln. Mittels Alkoholfixation oder DECT kann der Nachweis von Harnsäurekristallen auch bei Ausbleiben typischer Gichtanfälle erbracht werden. Die klinische Relevanz dieser Befunde bleibt Gegenstand der Diskussion.

Quellenangaben:

1 PMID: 22854386

2 DOI:10.15277/BJDVD.2014.004

Offenlegungserklärung:

Es liegen keine Interessenkonflikte vor.

EV.31

Effekt depressiver Symptome auf Remission bei axSpA-Patienten: eine Analyse aus der RABBIT-SpA-Kohorte

Andreas Reich¹, Anja Weiß¹, Hanns-Martin Lorenz², Georg Dahmen³, Lisa Lindner¹, Anja Strangfeld¹¹⁴, Denis Poddubnyy¹¹⁵, Xenofon Baraliakos⁶¹⁷, Anne Regierer¹

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Germany

²Medizinische Klinik V, Universitätsklinikum Heidelberg, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, Germany

³Praxis für Orthopädie und praktische Medizin, Hamburg, Germany

⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁵Charité – Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m.S. Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Berlin, Germany

⁶Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

⁷Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Germany

Einleitung:

Bei 20-30% der axSpA-Patienten bestehen depressive Symptome. Es gibt Hinweise, dass eine Depression den Krankheitsverlauf und die Behandlungsergebnisse negativ beeinflusst. Wir untersuchten den Einfluss depressiver Symptome zu Beginn einer neuen systemischen Therapie auf Krankheitsaktivität und Remission (ASDAS low disease activity [LDA] und ASDAS inactive disease [ID]) nach 6 Monaten bei axSpA-Patienten aus der RABBIT-SPA-Kohorte.

Methoden:

Es wurden alle axSpA-Patienten aus der RABBIT-SpA-Kohorte eingeschlossen, die bei Studienbeginn und zur 6-monatigen Nachbeobachtung einen WHO-5 Well-Being-Index (WHO-5) aufwiesen (vollständige Fälle). Wir führten eine deskriptive Analyse der Baseline-Charakteristika und Krankheitsaktivitätsparameter nach 6 Monaten durch und ermittelten den Anteil der Patienten, die LDA oder ID erreichten, nach Kategorie der depressiven Symptome. Keine oder leichte depressive Symptome wurden definiert als ein WHO-5-Score größer oder gleich 29 (Gruppe 1), mäßige oder schwere depressive Symptome als ein WHO-5-Score unter 29 (Gruppe 2). Mithilfe eines Directed Acyclic Graph wurde ein Set von Baseline-Adjustierungsvariablen abgeleitet, bestehend aus ASDAS-CRP, Alter, Anzahl arthritischer Gelenke, BMI, Anzahl der Komorbiditäten, Anzahl der druckschmerzempfindlichen Enthesien, HLA-B27-Status, Geschlecht, Sport, Symptombdauer und Art der antirheumatischen Therapie. Mit Adjustierung nach diesen Variablen wurde eine logistische Regression durchgeführt, um die Auswirkung depressiver Symptome auf das Erreichen von LDA und ID zu bestimmen.

Ergebnisse:

Es wurden 1.168 Patienten in die Analyse einbezogen. Patienten der Gruppe 2 hatten bei Studienbeginn schlechtere Werte bei allen Parametern der Krankheitsaktivität (Tabelle 1) als Patienten der Gruppe 1. Nach 6 Monaten erreichten 67 % der Patienten in Gruppe 1 LDA und 34 % ID. Bei den Patienten in Gruppe 2 waren es 46 % bzw. 18 % (Abbildung 1). Patienten der Gruppe 1 erreichten bei der 6-monatigen Nachbeobachtung signifikant häufiger LDA als Patienten der Gruppe 2 (OR = 1,17, 95% CI = 1,08-1,28, $p < 0,001$). Ebenso hatten Patienten der Gruppe 1 eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, eine ID zu erreichen, als Patienten der Gruppe 2 (OR = 1,11, 95% CI = 1,02-1,21, $p = 0,02$).

Schlussfolgerung:

Depressive Symptome hatten einen unabhängigen Einfluss darauf, ob die Patienten eine Remission erreichten. Das Screening auf Depression ist wichtig, da sie die Wahrscheinlichkeit einer späteren Krankheitsaktivität und Remission beeinflussen kann.

Offenlegungserklärung:

RABBIT-SpA wird gemeinschaftlich gefördert durch AbbVie, Amgen, Biogen, Celltrion, Hexal, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB und Viatrix. Die Studienleitung am DRFZ besitzt die volle akademische Freiheit.

Tabelle 3: Baseline-Charakteristika nach depressiven Symptomen zu Baseline

| Parameter | Keine/ mild (Gruppe 1) (N=829) | Moderat/ schwer (Gruppe 2) (N=339) |
|---|--------------------------------------|---|
| Alter, MW \pm SD | 44,1 \pm 13,3 | 44,2 \pm 12,2 |
| Weiblich, n (%) | 365 (44) | 157 (46) |
| HLA-B27 positiv, n (%) | 599 (75) | 227 (70) |
| ASAS-Kriterien erfüllt, n (%) | 649 (78) | 265 (78) |
| CRP \geq 5 mg/l, n (%) | 367 (51) | 172 (58) |
| Arthritis, Anzahl der Gelenke (0-44) , MW \pm SD | 1,0 \pm 2,5 | 1,4 \pm 3,7 |
| Enthesitis, Anzahl der Stellen (0-16) , MW \pm SD | 0,4 \pm 1,2 | 0,6 \pm 1,6 |
| ASDAS (CRP), MW \pm SD | 2,6 \pm 1,0 | 3,4 \pm 0,9 |
| Krankheitsaktivität (Arzt), NRS 0-10, MW \pm SD | 5,3 \pm 1,9 | 6,0 \pm 1,6 |
| BASDAI, MW \pm SD | 4,1 \pm 1,8 | 6,0 \pm 1,6 |
| BASFI, MW \pm SD | 3,2 \pm 2,2 | 5,3 \pm 2,2 |
| Schmerz (Patient), NRS 0-10, MW \pm SD | 5,1 \pm 2,3 | 7,0 \pm 1,8 |
| Adipositas (BMI \geq 30), n (%) | 195 (24) | 105 (31) |
| \geq 3 Komorbiditäten, n (%) | 151 (18) | 81 (24) |
| Depression als bekannte Komorbidität, n (%) | 43 (5) | 43 (13) |
| Fibromyalgie als Komorbidität, n (%) | 14 (1,7) | 12 (3,5) |
| Symptombdauer in Jahren, MW \pm SD | 7,0 \pm 9,3 | 6,3 \pm 8,4 |
| Bionav, n (%) | 446 (64) | 163 (56) |
| Einschluss mit b/tsDMARD, n (%) | 690 (83) | 281 (83) |
| Wirkmechanismus | | |
| Kontrolle, n (%) | 139 (17) | 58 (17) |
| IL-17 inhibitor, n (%) | 161 (19) | 79 (23) |
| JAK inhibitor, n (%) | 6 (0,7) | 5 (1,5) |
| TNFi, n (%) | 523 (63) | 197 (58) |
| Schulbildung, \geq 10 Jahre, n (%) | 688 (84) | 250 (75) |
| Sport, \geq 1h / Woche, n (%) | 465 (56) | 140 (42) |

Anteil von Patienten, die Responsekriterien erreichen, nach depressiven Symptomen zu Baseline

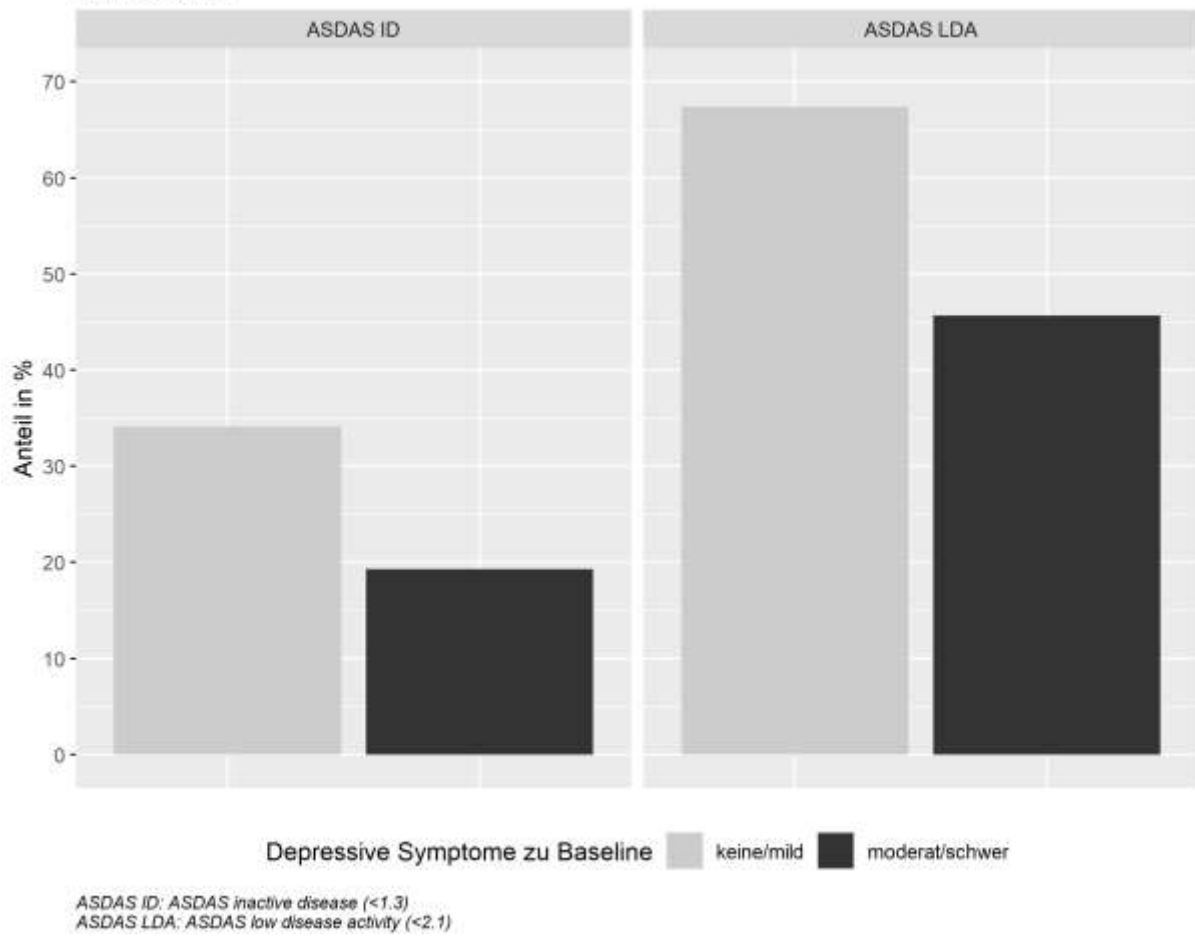


Abbildung 2: Anteil der Patienten, die Response-Kriterien nach 6 Monaten erreichen

EV.32

Einführung der rheumatologischen Dokumentationsplattform RheDAT als Grundlage für leitliniengerechte Versorgung, Register, Studien und Versorgungsprojekte

Sonja Froschauer¹, Theresia Muth¹, Kirsten Karberg², Martin Feuchtenberger³, Christof Specker⁴, Jutta Richter^{5,6}, Johannes Strunk⁷, Xenofon Baraliakos⁸, Anne Regierer⁹, Johanna Callhoff⁹, Michael Schumann¹⁰, Malte Schumann¹⁰, Silke Zinke¹¹

¹BDRh Service GmbH, Grünwald, Germany

²Rheumatologisches Versorgungszentrum Berlin-Steglitz, Berlin, Germany

³MVZ MED BAYERN OST, Burghausen, Germany

⁴Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Evangelisches Krankenhaus Kliniken Essen-Mitte, Essen, Germany

⁵Klinik für Rheumatologie, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

⁶Hiller Forschungszentrum Rheumatologie, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

⁷Klinik für Rheumatologie, Krankenhaus Porz am Rhein gGmbH, Köln, Germany

⁸Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

⁹Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Berlin, Germany

¹⁰Ingenieurbüro itc-ms, Marburg, Germany

¹¹Rheumatologische Praxis Berlin, Berlin, Germany

Einleitung:

Ärztlich erhobene Scores und Patient Reported Outcomes (PROs) in der Rheumatologie sind Basis für Treat-to-Target Strategien in der klinischen Routine sowie für die Datenerhebung in Studien, Registern und Versorgungsprojekten. In 2020 wurde die Dokumentationsplattform RheDAT (ehemals RheMIT) durch den Berufsverband Deutscher Rheumatologen, die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie, den Verband Rheumatologischer Akutkliniken und das Deutsche Rheuma-Forschungszentrum zur Verfügung gestellt. Ziel war eine von Rheumatolog:innen gestaltete Software zur effizienten Dokumentation rheumatologischer Versorgungsdaten sowie deren Nutzung für Beobachtungs- und Kohortenstudien oder Versorgungsprojekte.

Ergebnisse:

RheDAT wurde ab Januar 2020 in rheumatologischen Einrichtungen eingeführt und unter Aufsicht eines Steering Committees weiterentwickelt. Mit einem Plus-Modul wurde RheDAT um Funktionen zur Abwicklung der Praxis-/Ambulanzroutine erweitert. 2022 wurde RheCORD DOC zur rechtssicheren Berechnung leitlinienrelevanter Scores für die Therapiesteuerung angebunden. RheCORD Prax steht

für die Erhebung von PROs durch Patient:innen auf Tablets zur Verfügung. Über Smartphone-Apps (RheCORD Home, RheCORD Plus) können PROs vor einem Termin übermittelt werden. Eine generische Schnittstellenspezifikation zur Anbindung weiterer digitaler Anwendungen und ein Antragsprozess für eine Anbindung an RheDAT wurden implementiert.

Derzeit sind elf Versorgungsprojekte, Studien und Register in RheDAT integriert, darunter auch Projekte Dritter. Bei Vorliegen einer Einwilligungserklärung der Patient:innen erfolgt eine verschlüsselte Übermittlung der Studiendaten an die jeweilige Studienleitung. Ende 2023 wurde eine zentrumsübergreifende Randomisierungsfunktion ergänzt, die an die Dokumentation der Einwilligungserklärung der Patient:innen geknüpft ist.

Seit Anfang 2024 nutzen zwei externe Studien die Plattform und die Randomisierungsfunktion. "DATAx" untersucht, ob ein intensiviertes Monitoring mit der RheCORD Plus App zu einer erhöhten Remissionsrate bei Patient:innen mit axialer Spondyloarthritis führt. In "RhPID" werden Auswirkungen der Nutzung von RheCORD Plus auf Versorgungseffekte bei Patient:innen analysiert. Derzeit ist RheDAT in Verbindung mit RheCORD in etwa 120 rheumatologischen Einrichtungen installiert, davon 90 % niedergelassene Praxen oder Medizinische Versorgungszentren und 10% Kliniken.

Schlussfolgerung:

Die IT Plattform RheDAT stellt ein bislang einzigartiges, gemeinsames nationales Projekt der deutschen Rheumatologie dar. Es bietet die Chance, fachspezifische Erfordernisse in Sachen IT und Dokumentation durch unmittelbare Abstimmung mit den Programmierenden anwenderfreundlich umzusetzen, zu vernetzen und die rheumatologische Versorgung von Patient:innen zu verbessern. Es wurden zudem Prozesse zur Weiterentwicklung, Anbindung von Drittsystemen und Berücksichtigung der Bedarfe von Studien Dritter implementiert.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren haben keine Interessenskonflikte in Bezug auf den Beitrag.

EV.33

Veränderungen im Therapiespektrum und sinkende Krankheitsaktivität bei systemischer Sklerose: Daten aus der Kerndokumentation der Regionalen Kooperativen Rheumazentren 1993-2022

Jutta Richter^{1,2}, Katja Thiele³, Tobias Alexander⁴, Jörg Henes⁵, Andreas Krause⁶, Johanna Callhoff^{3,7}, Katinka Albrecht³

¹Heinrich-Heine Universität Düsseldorf, Klinik für Rheumatologie, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

²Hiller Forschungszentrum Rheumatologie, Medizinische Fakultät, Universitätsklinikum Düsseldorf, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

³Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Germany

⁴Charité-Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m.S. Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

⁵Universitätsklinik Tübingen, Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie, klinische Immunologie und Autoimmunerkrankungen (INDIRA), Department für Innere Medizin II; , Tübingen, Germany

⁶Immanuel-Krankenhaus Berlin, Rheumatologie, klinische Immunologie und Osteologie, Berlin, Germany

⁷Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Berlin

Einleitung:

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine seltene Autoimmunerkrankung, die durch vaskuläre Veränderungen, einer Aktivierung des Immunsystems und Organfibrosen, insbesondere der Haut- und Lungenfibrose, charakterisiert ist. Die Therapieoptionen haben sich in den letzten Jahren erweitert. In dieser Arbeit wurden Veränderungen im Behandlungsspektrum und in der beruflichen Teilhabe von Patient:innen mit SSc über die letzten 30 Jahre untersucht.

Methoden:

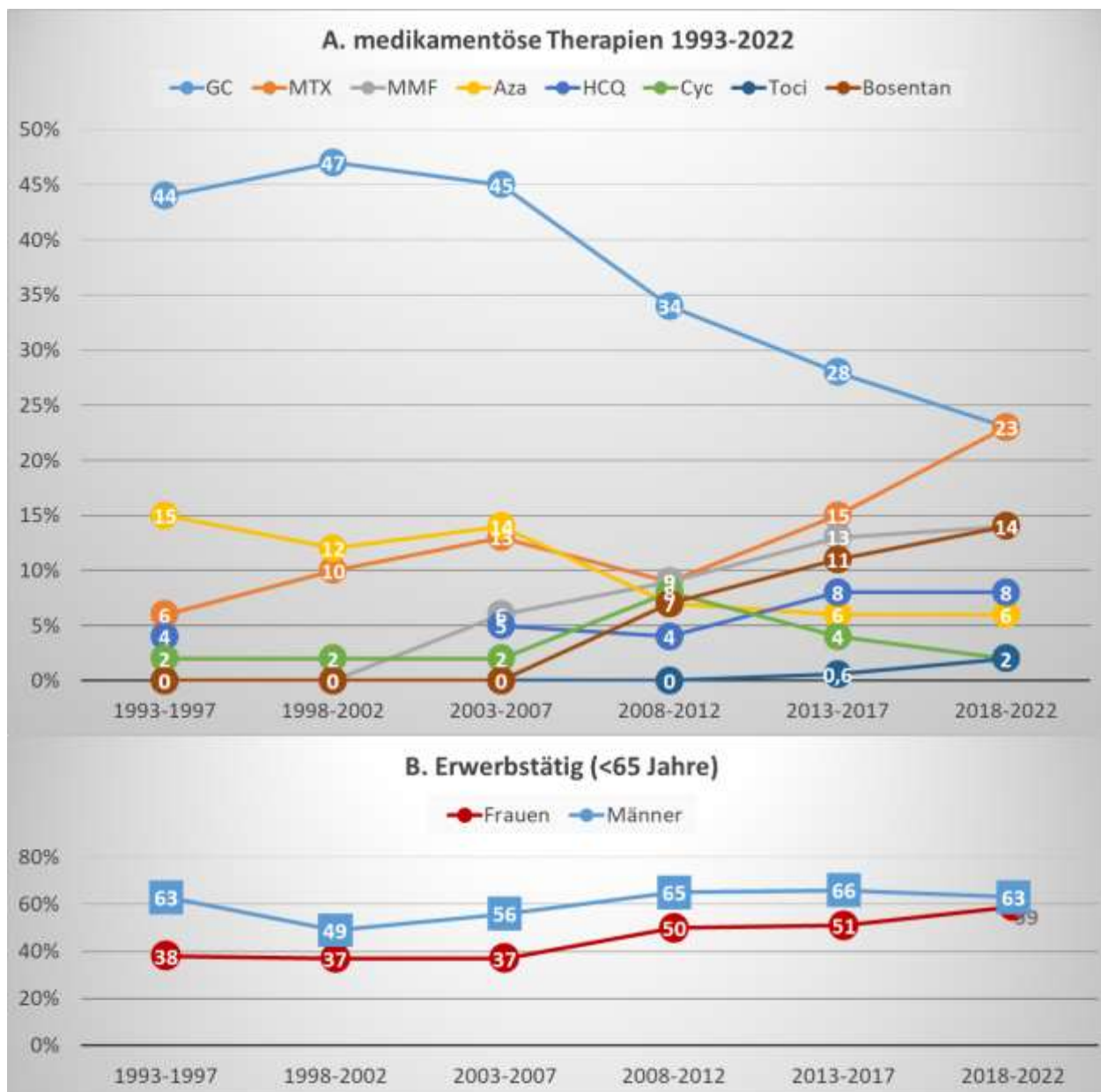
Es wurden alle Patient:innen mit SSc, die zwischen 1993 und 2022 in der Kerndokumentation der regionalen kooperativen Rheumazentren erfasst wurden, berücksichtigt. Ärztliche Angaben umfassten u.a. die Einschätzung der Krankheitsaktivität (Erfassung mit einer numerischen Rating Skala (NRS) von 0-10) und die medikamentöse Therapie. Die Patient:innen machten u.a. Angaben zu ihrer Erwerbstätigkeit. Dargestellt sind Querschnittsdaten, die in 5-Jahres Intervallen zusammengefasst sind (jede Patient:in ist nur einmal pro Zeitraum berücksichtigt).

Ergebnisse:

Pro Jahr wurden zwischen 122 und 397 Patient:innen mit SSc dokumentiert. Hiervon waren 74-83% weiblich, das Erkrankungsalter lag im Mittel bei 47 Jahren und die mittlere Krankheitsdauer bei Dokumentation betrug 9-10 Jahre. In den 90er Jahren hatten 13% eine hohe Krankheitsaktivität. Dieser Anteil reduzierte sich in den 2010ern auf 4% (Tab.1). Der Einsatz von Glukokortikoiden sank von 44% auf 23%, auch der GC Anteil >7,5mg/Tag ging von 9% auf 2,5% zurück. Methotrexat (6% auf 23%) und Mycophenolat (ab 2007: 8% auf 14%) wurden zunehmend eingesetzt, Azathioprin (15% auf 6%) seltener. Cyclophosphamid lag 2018-2022 bei 2%. 2015 erhielten die ersten Patient:innen Tocilizumab, der Anteil lag zuletzt bei 2%, ebenso 2% Rituximab. Bosentan kam ab 2009 bei 6% bis 18% in 2022 dazu. Iloprost und Nintedanib erhielten 1-2% der Patient:innen im Jahr 2022. Die Erwerbstätigkeit stieg bei Frauen von 38% auf 59%, bei Männern lag sie im Mittel bei 63% (Abb.1).

| Tab.1 Charakteristika | | | | | | |
|--|-----------|-----------|------------|-----------|-----------|-----------|
| | 1993-1997 | 1998-2002 | 2003-2007* | 2008-2012 | 2013-2017 | 2018-2022 |
| N | 1.090 | 1.371 | 741 | 448 | 496 | 553 |
| Weiblich (%) | 83 | 85 | 87 | 84 | 82 | 74 |
| Erkrankungsalter, MW (SD) | 45 (16) | 47 (14) | 47 (15) | 47 (15) | 46 (15) | 47 (15) |
| Alter im DokuJahr, MW (SD) | 54 (14) | 56 (13) | 57 (13) | 57 (14) | 57 (14) | 57 (14) |
| Krankheitsdauer, MW (SD) | 9 (9) | 8 (8) | 9 (8) | 9 (10) | 11 (10) | 10 (9) |
| Krankheitsaktivität ärztliche Einschätzung auf einer numerischen Rating Skala von 0-10 | | | | | | |
| 0 bis 3 (%) | 50 | 56 | 59 | 66 | 81 | 70 |
| 4 bis 6 (%) | 38 | 34 | 34 | 28 | 17 | 26 |
| 7 bis 10 (%) | 13 | 11 | 7 | 5 | 3 | 4 |
| 2005, 2006 sind aufgrund der damaligen EDV-Umstellung nicht enthalten | | | | | | |

Abb.1 Medikamentöse Therapie und Erwerbstätigkeit im Verlauf



Schlussfolgerung:

Querschnittsdaten über die letzten 30 Jahre zeigen zunehmende Therapieoptionen bei SSc und rückläufigen Einsatz von Glukokortikoiden. In der ambulanten rheumatologischen Versorgung ist die mittlere Krankheitsaktivität gesunken. Eine steigende Erwerbstätigkeit ist bei Frauen zu beobachten. 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, GALAPAGOS, GSK, Medac, Pfizer und UCB.

EV.34

Optimizing Referral to Rheumatology – a new strategy to prevent referral of patients with low likelihood of an inflammatory rheumatic disease

Marvin-Hendrik Röchter¹, Sophie Schmiegel², Hannah Marchi², Christiane Fuchs², Martin Rudwaleit¹

¹Klinikum Bielefeld Rosenhöhe, Universitätsklinik für Innere Medizin und Rheumatologie, Bielefeld, Germany

²Universität Bielefeld, Fakultät für Wirtschaftswissenschaften, Lehrstuhl für Data Science, Bielefeld, Germany

Introduction:

Fibromyalgia syndrome (FMS) is a major driver for rheumatological consultations, delaying the diagnosis and treatment of patients with inflammatory rheumatic diseases (IRD).

The objective of this study was to explore whether the combined application of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) and C-reactive protein (CRP) value has potential to identify patients with chronic musculoskeletal pain but a low likelihood of an IRD in primary care.

Methods:

In this explorative, prospective single-centre study we investigated the hypothesis of a low likelihood of an IRD in patients with chronic pain and the combination of $CRP \leq 5$ mg/l and $FiRST \geq 5$ among outpatients and inpatients treated in the rheumatology department between 01/2019 and 01/2022. The FiRST questionnaire was administered in blinded manner and regardless of established or new IRD diagnosis, disease activity, and treatment.

Results:

1100 patients with complete datasets were analysed; 69.3% were female, mean age was 54.8 (SD 15.7) years. An IRD was diagnosed in 566 patients (51.5%), FMS in 341 (31.0%), osteoarthritis (OA) in 325 (29.5%) and other diagnoses in 204 patients (18.5%). 94/566 IRD patients (16.6%) had the combination of $CRP \leq 5$ mg/l and $FiRST \geq 5$, suggesting a low likelihood of an IRD. Among these, 22 patients received a new diagnosis of IRD, of whom 4 patients were treated with prednisolone (potentially affecting the CRP-value) and the diagnosis IRD was dismissed in further 4 patients after meticulous review of available patient information (Figure 1).

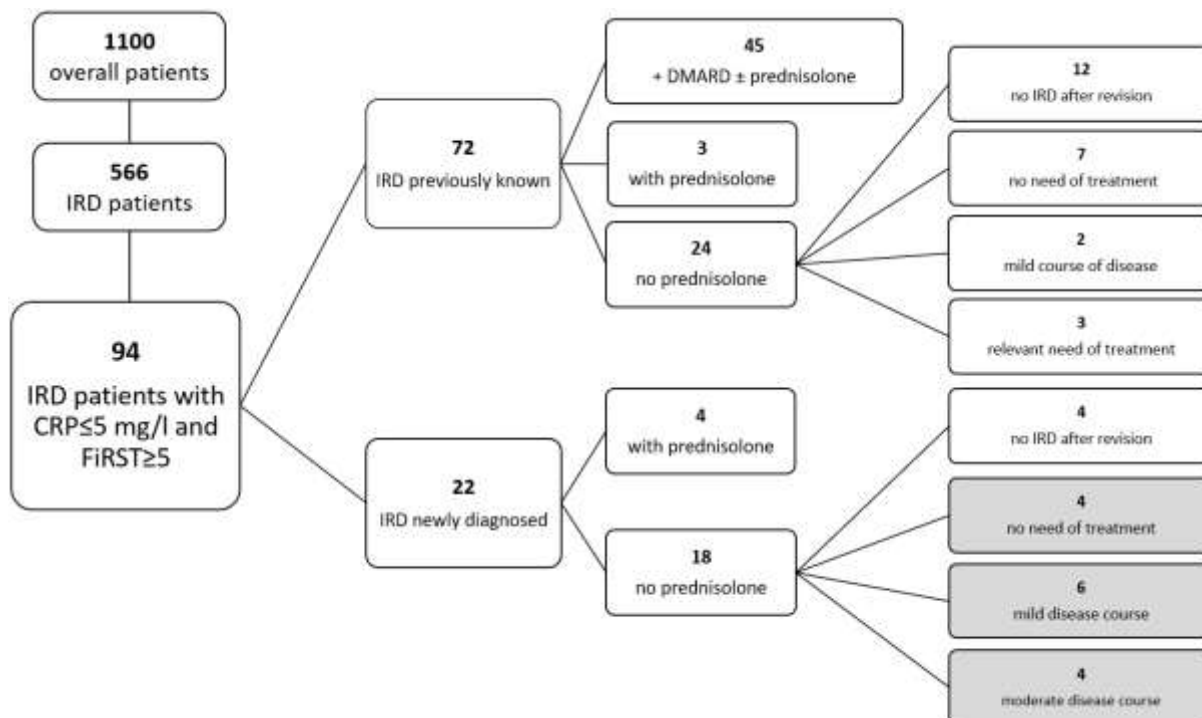


Figure 3: Flow chart of patients with IRD and $CRP \leq 5$ mg/l and $FIRST \geq 5$ ($n=94$). Splits are according to 1. previously known and newly diagnosed IRD, 2. therapy at the time of consultation/admission, 3. evaluation/disease activity/treatment.

Among the remaining 14 patients (2.5% of all IRD), 7 (50%) had a concomitant FMS. IRD diagnoses among these 14 patients included undifferentiated connective tissue disease (CTD) ($n=3$), Sjögren's syndrome ($n=3$), nr-axSpA ($n=2$), PsA ($n=2$), RA ($n=1$), panniculitis ($n=1$), suspected scleroderma ($n=1$), and Behcet's disease ($n=1$). The disease was inactive or mild in 10/14 patients without major organ involvement.

Conclusion:

The new referral strategy reveals potential to identify in primary care patients with musculoskeletal pain but a low likelihood of IRD. Given an increasing shortage of rheumatologists, such a referral strategy may contribute to timely referrals of patients with an IRD.

Offenlegungserklärung:

Dieses Projekt wurde durch den Anschubfonds Medizinische Forschung (AMF) der Universität Bielefeld gefördert.

EV.35

Digitale Symptom-Checker in der Rheumatologie: Eine qualitative Studie zur Akzeptanz und Wirksamkeit von Rheumatic?

Katharina Boy¹, Harriet Morf², Susann May¹, Magali Wagner¹, Johannes Knitza³, Barbara Axnäs⁴, Loreto Carmona⁵, Rachel Knevel⁶, Felix Mühlensiepen¹

¹Medizinische Hochschule Brandenburg, Zentrum für Versorgungsforschung, Rüdersdorf bei Berlin

²Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie, Erlangen

³Universitätskrankenhaus Gießen und Marburg, Philipps Universität Marburg, Institut für Digitale Medizin, Marburg

⁴Elsa Science AB, Stockholm, Sweden

⁵Instituto de Salud Musculoesquelética (Inmusc), Madrid, Spain

⁶Das Leiden University Medical Center (LUMC), Department of Rheumatology, Leiden, Niederlande

Einleitung:

Digitale Versorgungsansätze bieten das Potential zur Beschleunigung von Diagnosestellungen und Entlastung der angespannten Versorgungssituation in der Rheumatologie. Ein besonders zielführender Ansatz ist die Stratifizierung von Menschen mit Verdacht auf rheumatische Erkrankung mithilfe sogenannter Symptom-Checker (SC). SC sind computergestützte Systeme, die Nutzer*innen bei der Bewertung von medizinischen Symptomen und Problemen zu helfen.

Rheumatic? ist ein SC, der in verschiedenen EU-Sprachen frei verfügbar ist und spezifisch auf die Erkennung von rheumatischen Erkrankungen ausgerichtet ist [1]. Die deutsche Version (<https://rheumatic.elsa.science/de/>) wird aktuell im Universitätsklinikum Erlangen erprobt.

Ziel der vorliegenden qualitativen Studie ist es, die Akzeptanz, Usability und Wirksamkeit des Symptom-Checkers Rheumatic? aus Sicht der Nutzer*innen zu explorieren.

Methoden:

Es werden qualitative Telefoninterviews mit Nutzer*innen von Rheumatic? (Menschen mit Verdacht auf eine rheumatische Erkrankung & Versorger*innen) durchgeführt. Die Interviews werden mithilfe der qualitativen Inhaltsanalyse nach Kuckartz ausgewertet.

Ergebnisse:

Bislang wurden 14 Interviews mit Menschen mit Verdacht auf eine rheumatische Erkrankung durchgeführt. In den Interviews zeigte sich eine überwiegend positive Haltung gegenüber digitalen Versorgungsansätzen, wobei Teilnehmende berichteten, dass die Erprobung von Rheumatic? eine neue Erfahrung im Rahmen ihrer Gesundheitsversorgung darstellte. Das Ausfüllen der Website

wurde als angemessen und die Benutzerfreundlichkeit positiv bewertet. Die Teilnehmenden betonten die Bedeutung des frühzeitigen Zugangs zu Diagnoseinformationen bezüglich ihrer Symptome: Interviewerin: „Wie wichtig ist es Ihrer Meinung nach, frühzeitig zu erfahren, ob Sie eine Krankheit haben oder nicht? 1 (überhaupt nicht wichtig) - 10 (sehr wichtig)“

Teilnehmerin: „10, weil man dann viel früher ansetzen kann, ich hab´ halt Odysseen durch, man rennt zum Arzt und man gerät dann auch schnell in die Erschöpfung, wird in die Depression geschickt.“

Es wurde jedoch berichtet, dass das Ausfüllen der Website keinen Einfluss auf das nachfolgende Gespräch mit der Rheumatologin bzw. dem Rheumatologen hatte. Vielen war das Ergebnis des Fragebogens unklar. Die Teilnehmenden befürworteten dennoch eine Integration von Rheumatic? als Standard in der rheumatologischen Versorgung, um die Wartezeiten zur Erstvorstellung effektiv zu nutzen.

Schlussfolgerung:

Die qualitativen Daten weisen darauf hin, dass SC wie Rheumatic? von Menschen mit Verdacht auf eine rheumatologische Erkrankung akzeptiert werden und genutzt werden können. Die Diagnosegenauigkeit und genaue Integration in den Behandlungspfad müssen noch untersucht werden.

Quellenangaben:

1 Lundberg, K., Qin, L., Aulin, C., van Spil, W. E., Maurits, M. P., & Knevel, R. (2023). Population-based user-perceived experience of Rheumatic?: a novel digital symptom-checker in rheumatology. *RMD open*, 9(2), e002974. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002974>

Offenlegungserklärung:

Die Studie ist Teil des SPIDeRR-Projektes und wird von Horizon Europe (101080711) gefördert wird.

EV.36

Angstsymptomatik und depressive Symptomatik sind bei Patient:innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen unterdiagnostiziert – Erfahrungen aus einer Hochschulambulanz

Thea Thiele¹, Kai Kahl², Torsten Witte¹, Gerrit Ahrenstorf¹, Linus Maximilian Risser¹, Luise Kuske¹, Elke Riechers¹, Theresa Graalman¹, Stefanie Hirsch¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover

²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Psychiatrie, Sozialpsychiatrie und Psychotherapie, Hannover

Einleitung:

Die Lebenszeitprävalenz der Depression beträgt national 16-20% (1), die der Angststörung sogar bis zu 25% (2). Die Prävalenzen dieser psychischen Komorbidität sind bei Patient:innen mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen bisher nicht genau bekannt, obwohl sie einen großen Einfluss auf die Schmerzchronifizierung und die Lebensqualität ausüben. Diese Studie hatte das Ziel, die Prävalenz bisher nicht diagnostizierter psychischer Komorbidität bei Patient:innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen besser abschätzen zu können.

Methoden:

Insgesamt 265 Patient:innen mit gesicherter entzündlich-rheumatischer Erkrankung wurden vom 01.02.2024 - 20.03.2024 in der rheumatologischen Ambulanz der Medizinischen Hochschule Hannover mittels PHQ-9 und GAD-7 Fragebögen zu depressiven Symptomen und Angstsymptomatik befragt. Nur vollständig ausgefüllte Fragebögen wurden ausgewertet. Gesicherte Diagnosen einer psychischen Komorbidität (Angst- und Panikstörung, Depression) wurden zeitgleich erfasst.

Ergebnisse:

Insgesamt 260 Patient:innen haben den PHQ-9 Score und 249 Patient:innen den GAD-7 Score vollständig ausgefüllt. 9,4% (n=25) litten unter einer bekannten psychischen Komorbidität. Bei 68% lag mindestens eine leichte depressive Symptomatik vor (PHQ-9 Score >5), 23.1% erreichten 10-14 Punkte, 8.8% erreichten 15-19 Punkte und 3,5% hatten >20 Punkte. Bei Angstsymptomen nach GAD-7 gaben 45.8% mindestens eine leichte Angstsymptomatik (>5 Punkte) an, 16.1% erreichten 10-14 Punkte und 6% >15 Punkte. Auch bei hohen Scores hatte der überwiegende Anteil der Patient:innen keine bekannte psychische Komorbidität (s. Tabelle 1). Die Mittelwerte für PHQ-9 und GAD-7 waren jeweils bei Patient:innen mit Kollagenosen am höchsten und bei Vaskulitiden am niedrigsten (s. Tabelle 2).

Schlussfolgerung:

Symptome der Angst und der Depression sind bei Patient:innen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen insgesamt häufig. Die Daten legen nahe, dass diese in unserem Patientenkollektiv unterdiagnostiziert sind. Daher erscheint es sinnvoll, regelmäßig auf Depression und Angststörungen zu screenen, um vor allem die Patient:innen mit schwerer Symptomatik zu identifizieren, und eine weiterführende Diagnostik und Therapie anbahnen zu können.

Quellenangaben:

- (1) Ebmeier KP, Donaghey C, Steele JD. Recent developments and current controversies in depression. Lancet 2006; 367(9505):153–67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16413879>.
- (2) <https://www.psych.mpg.de/2675236/angsterkrankungen#:~:text=Angstst%C3%B6rungen%20z%C3%A4hlen%20mit%20einer%20Lebenszeitpr%C3%A4valenz,als%20krankhaft%20eingordnet%20werden%20kann>.

Offenlegungserklärung:

Die Autor:innen geben keine Interessenskonflikte an

| | | |
|---|----------------------|------------------------------------|
| Gesicherte entzündlich-rheumatische Erkrankung | n=265 (86,6%) | |
| Gelenkrheuma (RA, SpA, PSA) | 116 (43,8%) | |
| Kollagenose | 78 (29,4%) | |
| Vaskulitis | 21 (7,9%) | |
| Sonstiges | 50 (18,9%) | |
| Bekannte psych. Komorbidität | n=25 (9,4%) | |
| Depression | n=18 (6,8%) | |
| Angst-/Panikstörung | n=5 (1,9%) | |
| Sonstige | n=2 (0,8%) | |
| PHQ-9 Score vollständig | n=260 (98,1%) | psych. Komorbidität bekannt |
| 0-4 | n=83 (32%) | n=0 (0%) |
| 5-9 | n=85 (32,7%) | n=6 (7%) |
| 10-14 | n=60 (23,1%) | n=10 (16%) |
| 15-19 | n=23 (8,8%) | n=4 (17%) |
| 20-27 | n=9 (3,5%) | n=5 (55,6%) |
| GAD-7 Score vollständig | n=249 (95,8%) | psych. Komorbidität bekannt |
| 0-4 | n=135 (54,2%) | n=2 (1,5%) |
| 5-9 | n=59 (23,7%) | n=11 (18,6%) |
| 10-14 | n=40 (16,1%) | n=6 (15%) |
| 15-21 | n=15 (6%) | n=6 (40%) |

Tabelle 1: Patienten Charakteristika

| | Mittelwert vom PHQ-9 | Mittelwert vom GAD-7 |
|---|----------------------|----------------------|
| Gesicherte entzündlich-rheumatische Erkrankung | 7.83 (SD ± 5.43) | 5.33 (SD ± 4.87) |
| Erkrankung | 7.66 (SD ±5.43) | 5.28 (SD ± 4.77) |
| Gelenkrheuma (RA, SpA, | 8.9 (SD ± 6.14) | 5.91 (SD ± 5.36) |
| PSA) | 5.81 (SD ±3.34) | 2.95 (SD ± 3.19) |
| Kollagenose | 7.4 (SD ± 4.7) | 5.47 (SD ± 4.66) |
| Vaskulitis | | |
| Sonstiges | | |

Tabelle 2: Ergebnisse für PHQ-9 und GAD-7 nach Erkrankungen

EV.37

Clinical and Economic Burden of Polymyalgia Rheumatica in Patients with an Inadequate Response to Glucocorticoids or Glucocorticoids Taper in a Real-World Setting

Jeffrey Curtis^{1,2}, Lita Araujo³, Stefano Fiore⁴, Sebastian Sattui⁵, John H Stone⁶, Brandon Yip³, Kerri Ford³, Fenglong Xie²

¹University of Alabama at Birmingham, Birmingham, United States

²Foundation for Advancing Science, Technology, Education and Research, , Birmingham, United States

³Sanofi, Cambridge, United States

⁴Sanofi, Bridgewater, United States

⁵Division of Rheumatology and Clinical Immunology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, United States

⁶Massachusetts General Hospital, Boston, United States

Introduction:

Nearly 50% of polymyalgia rheumatica (PMR) patients flare upon glucocorticoids (GC) taper or discontinuation.¹ The burden of continuing GC in these patients could offer insight into the value of GC-sparing therapies. This analysis assessed the clinical and economic outcomes in PMR patients who have an inadequate response (IR) to GC or unable to taper GC.

Methods:

A new-onset PMR cohort from Medicare claims identified from 10/1/2016 to 12/31/2019 included patients age ≥ 50 ², with no PMR/giant cell arteritis history and 1) ≥ 1 inpatient or ≥ 2 outpatient claims for PMR (ICD-10-CM M35.3) ≥ 30 days (D) to < 365 D apart, 2) GC initiation 7.5–25 mg/D < 30 D after 1st inpatient or from 1st outpatient code to 30D after 2nd code with GC dose ≥ 200 mg in 1st ≤ 30 D GC use ≥ 4 months, 3) enrolment ≥ 1 year before index and 4) ≥ 2 years follow-up. Index date was the latter of diagnosis or GC criteria being met. Patients with seropositive rheumatoid arthritis, other rheumatic diseases, organ transplant, multiple sclerosis, treatment for malignancy or conventional immunomodulatory drugs/interleukin-6 receptor inhibitors during baseline were excluded. Patients were divided into two groups 1) IR to GC/GC taper: presumed flare (GC dose ≥ 7.5 mg/D at 6 months or GC use > 12 months) or relapse (GC used after discontinuation [> 60 D gap]); 2) non-IR to GC/GC taper.

All-cause healthcare resource utilization (HCRU) cost, and GC-related adverse events (GC-AEs) incidence rates were reported from 6 months after index over 12-month intervals. Exact Poisson methods were used to estimate event rates/100 patient years. A subgroup analysis of the IR group estimated outcomes by cumulative GC dose quartiles.

Results:

This analysis included 6054 patients. All-cause HCRU cost, and most GC-AE incidences were higher in the IR vs non-IR group (**Table-1**). In the IR group, all-cause HCRU cost, and most GC-AEs decreased over time and exhibited a GC dose-response relationship with most outcomes (**Table-2**).

Conclusion:

The clinical and economic burden of persistent GC use in PMR patients unable to taper GC or who relapse, is significant, lasting after GC discontinuation. These results underscore the need for effective GC-sparing therapies to avoid/minimize the long-term impact of GCs.

References:

1. Hutchings A, et al Arthritis Rheum 2007; 57:803–9.
2. Curtis J, et al Arthritis Rheum. 2023; 75 (suppl 9).

Disclosure statement:

Disclosure

Jeffrey R. Curtis: Consulting and research grants from AstraZeneca, Amgen, AbbVie, Bendcare, Genentech, GlaxoSmithKline, Horizon, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, Scipher, Setpoint, and UCB, **Sebastian E. Sattui**: Research funding from Bristol Myers Squibb Foundation Robert A. Winn Diversity in Clinical Trials Career Development Award; research support from AstraZeneca and GlaxoSmithKline (clinical trials) and consultant and participated in advisory boards for Sanofi and Amgen (all funds towards research support), **John H. Stone**: Consultant: Sanofi, **Fenglong Xie**: None declared, **Lita Araujo**, **Brandon Yip**, **Kerri Ford**, **Stefano Fiore**, **Hubert van Hoogstraten (presenter)**: Employee of Sanofi and may hold stocks/stock options in the company.

Funding

This study was funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Acknowledgement

- Medical writing assistance was provided by Arohi Sarang M.Pharm. of Sanofi.
- Data included in this abstract were originally submitted to the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2024.

Table 1: Incidence rates of selected GC-AEs and all-cause HCRU costs stratified by IR-GC/GC taper status

| IR-group vs. Non-IR-group | Months >6-18 | Months >18-30 | Months >30-42 | Months >42-54 |
|--|---|---|---|--|
| Rate of selected GC-AE*, Events/100 PY (95% CI) | | | | |
| Hospitalized infections (1 st event) | 13.26 (11.89-14.74) vs. 9.24 (8.20-10.37) | 8.92 (7.62-10.38) vs. 5.33 (4.26-6.60) | 7.12 (5.46-9.13) vs. 5.54 (3.98-7.52) | 8.17 (4.35-13.97) vs. 5.78 (2.50-11.40) |
| Hospitalized infections (all events based on GC use) | 25.71 (23.81-27.72) vs. 17.00 (15.59-18.50) | 24.74 (22.57-27.05) vs. 12.97 (11.27-14.85) | 18.71 (16.01-21.74) vs. 12.72 (10.29-15.55) | 19.08 (13.05-26.94) vs. 15.16 (9.39-23.18) |
| Diabetes mellitus | 4.67 (3.71-5.81) vs. 2.90 (2.22-3.72) | 3.62 (2.66-4.81) vs. 2.19 (1.39-3.28) | 2.60 (1.49-4.22) vs. 2.45 (1.27-4.29) | 5.33 (1.96-11.60) vs. 1.08 (0.03-6.01) |
| MACE | 2.38 (1.75-3.17) vs. 1.88 (1.36-2.52) | 1.78 (1.16-2.61) vs. 2.16 (1.41-3.17) | 3.08 (1.90-4.70) vs. 1.57 (0.72-2.98) | 2.33 (0.48-6.81) vs. 0.95 (0.02-5.28) |
| Fracture (1 st event) | 4.56 (3.78-5.46) vs. 3.47 (2.85-4.19) | 4.72 (3.80-5.80) vs. 3.31 (2.48-4.33) | 2.46 (1.54-3.72) vs. 2.16 (1.24-3.51) | 1.83 (0.38-5.33) vs. 2.19 (0.45-6.39) |
| Fracture (all events based on GC use) | 8.10 (7.05-9.26) vs. 5.47 (4.68-6.34) | 8.73 (7.46-10.15) vs. 5.46 (4.38-6.73) | 7.11 (5.49-9.07) vs. 5.36 (3.83-7.29) | 4.77 (2.06-9.40) vs. 2.17 (0.45-6.33) |
| Osteonecrosis | 0.15 (0.04-0.39) vs. 0.19 (0.07-0.41) | 0.21 (0.06-0.53) vs. 0.25 (0.07-0.64) | 0.00 (0.00-0.41) vs. 0.00 (0.00-0.50) | 0.00 (0.00-2.21) vs. 0.00 (0.00-2.67) |
| Steroid myopathy | 3.22 (2.56-4.00) vs. 1.00 (0.68-1.43) | 1.97 (1.39-2.72) vs. 0.63 (0.30-1.17) | 1.24 (0.62-2.21) vs. 0.95 (0.38-1.96) | 1.21 (0.15-4.38) vs. 0.74 (0.02-4.10) |
| Glaucoma | 1.56 (1.12-2.12) vs. 1.78 (1.34-2.31) | 1.66 (1.14-2.34) vs. 1.12 (0.67-1.78) | 0.44 (0.12-1.12) vs. 0.54 (0.15-1.38) | 1.19 (0.14-4.31) vs. 0.73 (0.02-4.04) |
| Heart failure | 7.40 (6.30-8.65) vs. 4.31 (3.56-5.18) | 5.25 (4.19-6.50) vs. 4.59 (3.52-5.87) | 4.98 (3.52-6.83) vs. 3.52 (2.23-5.29) | 4.93 (1.98-10.16) vs. 3.23 (0.88-8.28) |
| Gastrointestinal event | 0.66 (0.39-1.06) vs. 0.29 (0.13-0.55) | 0.90 (0.52-1.44) vs. 0.25 (0.07-0.65) | 0.34 (0.07-0.99) vs. 0.27 (0.03-0.98) | 0.00 (0.00-2.27) vs. 0.00 (0.00-2.68) |
| Ocular event | 0.08 (0.01-0.27) vs. 0.00 (0.00-0.12) | 0.00 (0.00-0.19) vs. 0.00 (0.00-0.23) | 0.00 (0.00-0.40) vs. 0.00 (0.00-0.49) | 0.00 (0.00-2.20) vs. 0.00 (0.00-2.66) |
| Low bone density | 7.66 (6.38-9.12) vs. 6.54 (5.45-7.77) | 5.21 (4.00-6.68) vs. 4.26 (3.08-5.74) | 5.07 (3.37-7.32) vs. 4.40 (2.69-6.79) | 2.95 (0.61-8.62) vs. 2.38 (0.29-8.60) |
| Hypertension | 16.13 (11.52-21.96) vs. 12.06 (8.57-16.48) | 9.49 (5.71-14.82) vs. 8.67 (4.74-14.55) | 7.39 (2.97-15.22) vs. 7.87 (2.89-17.14) | 10.68 (1.29-38.58) vs. 0.00 (0.00-26.37) |
| Cardiac dysrhythmia | 1.15 (0.76-1.66) vs. 1.31 (0.93-1.80) | 1.07 (0.64-1.66) vs. 0.74 (0.37-1.33) | 1.55 (0.83-2.65) vs. 0.73 (0.24-1.71) | 0.66 (0.02-3.69) vs. 0.79 (0.02-4.41) |
| Unstable angina | 0.23 (0.09-0.51) vs. 0.23 (0.09-0.47) | 0.21 (0.06-0.55) vs. 0.45 (0.18-0.93) | 0.80 (0.32-1.64) vs. 0.41 (0.09-1.21) | 0.00 (0.00-2.26) vs. 0.00 (0.00-2.75) |
| Psychiatric conditions (sensitive) | 15.44 (12.66-18.66) vs. 13.95 (11.68-16.54) | 13.40 (10.48-16.87) vs. 10.82 (8.15-14.08) | 6.68 (3.89-10.69) vs. 7.91 (4.83-12.22) | 6.23 (1.29-18.21) vs. 2.07 (0.05-11.54) |
| Psychiatric conditions (specific) | 8.48 (6.47-10.92) vs. 6.14 (4.67-7.92) | 6.46 (4.53-8.94) vs. 5.07 (3.31-7.42) | 4.45 (2.30-7.77) vs. 4.33 (2.16-7.74) | 3.94 (0.48-14.22) vs. 4.12 (0.50-14.90) |
| All-cause HCRU cost**, \$ | | | | |
| Mean (SD) | 25504 (52647) vs. 20723 (47913) | 25259 (57124) vs. 19208 (39698) | 21818 (56792) vs. 17649 (40628) | 22179 (72516) vs. 15718 (40961) |
| Median (IQR) | 6821 (1652-27691) vs. 4751 (1325-19147) | 5905 (1445-24951) vs. 3716 (1006-17518) | 3792 (1075-20105) vs. 3033 (780-15223) | 2455 (707-11830) vs. 1808 (462-9722) |
| Mean difference (95% CI) | 4781 (2384-7179) | 6051 (3179-8922) | 4168 (264-8073) | 6461 (-1291-14213) |

*For GC-AEs incidence rate, only the first event was counted except hospitalized infections and fractures.

**Mean costs associated with inpatient hospitalization, outpatient visits, emergency room visits and prescriptions per person in each 6-month period; costs were adjusted to 2020 US dollar using Cost Price Index.

AE, adverse event; CI, confidence interval; GC, glucocorticoid; HCRU, healthcare resource utilization; IQR, interquartile range; IR, inadequate responder; MACE, major adverse cardiac event; PY, patient years; SD, standard deviation

Table 2: Incidence rates of GC-AEs and cost by steroid dose quartile among IR-GC/GC taper in the 6-18 months interval after the index date

| | Overall | Dose quartiles (Minimum:maximum cumulative GC dose) | | | |
|---|---------------------|--|---------------------------|---------------------------|----------------------------|
| | | Quartile 1 (390:2305) | Quartile 2 (2305:3378) | Quartile 3 (3380:4743) | Quartile 4 (4747:29000) |
| Rates of selected GC-AEs, Events/100 PY (95% CI) | | | | | |
| Hospitalized infections | 13.26 (11.89–14.74) | 12.12 (6.45–20.72) | 12.62 (9.48–16.47) | 12.20 (9.89–14.88) | 14.26 (12.23–16.52) |
| Diabetes mellitus | 4.67 (3.71–5.81) | 5.60 (1.52–14.33) | 3.73 (1.86–6.68) | 3.83 (2.37–5.86) | 5.49 (4.01–7.35) |
| MACE | 2.38 (1.75–3.17) | 6.12 (1.99–14.29) | 2.53 (1.09–4.99) | 2.17 (1.15–3.71) | 2.15 (1.33–3.29) |
| Fracture | 4.56 (3.78–5.46) | 2.80 (0.58–8.17) | 3.51 (1.97–5.80) | 3.99 (2.73–5.64) | 5.42 (4.21–6.86) |
| Osteonecrosis | 0.15 (0.04–0.39) | 0.00 (0.00–3.44) | 0.00 (0.00–0.86) | 0.25 (0.03–0.90) | 0.16 (0.02–0.56) |
| Steroid myopathy | 3.22 (2.56–4.00) | 0.94 (0.02–5.25) | 2.38 (1.14–4.37) | 2.01 (1.15–3.27) | 4.50 (3.39–5.85) |
| Glaucoma | 1.56 (1.12–2.12) | 0.93 (0.02–5.19) | 1.40 (0.51–3.04) | 1.61 (0.86–2.76) | 1.63 (1.01–2.50) |
| Heart failure | 7.40 (6.30–8.65) | 7.02 (2.58–15.27) | 7.12 (4.65–10.43) | 7.16 (5.29–9.46) | 7.71 (6.09–9.62) |
| Gastrointestinal event | 0.66 (0.39–1.06) | 0.00 (0.00–3.53) | 0.97 (0.26–2.47) | 0.63 (0.20–1.47) | 0.64 (0.28–1.26) |
| Ocular event | 0.08 (0.01–0.27) | 0.00 (0.00–3.44) | 0.23 (0.01–1.29) | 0.00 (0.00–0.46) | 0.08 (0.00–0.43) |
| Low bone density | 7.66 (6.38–9.12) | 10.21 (4.10–21.03) | 5.12 (2.80–8.59) | 5.70 (3.82–8.19) | 9.55 (7.53–11.96) |
| Hypertension | 16.13 (11.52–21.96) | 9.92 (0.25–55.27) | 20.76 (9.96–38.18) | 12.29 (5.89–22.60) | 17.52 (10.55–27.37) |
| Cardiac dysrhythmia | 1.15 (0.76–1.66) | 2.06 (0.25–7.45) | 1.49 (0.55–3.23) | 1.08 (0.46–2.12) | 1.00 (0.52–1.75) |
| Unstable angina | 0.23 (0.09–0.51) | 0.00 (0.00–3.52) | 0.24 (0.01–1.33) | 0.25 (0.03–0.92) | 0.24 (0.05–0.70) |
| Psychiatric conditions (sensitive) | 15.44 (12.66–18.66) | 14.20 (3.87–36.36) | 16.47 (10.06–25.44) | 15.11 (10.46–21.12) | 15.40 (11.39–20.35) |
| Psychiatric conditions (specific) | 8.48 (6.47–10.92) | 3.55 (0.09–19.78) | 8.94 (4.46–15.99) | 11.10 (7.18–16.38) | 6.95 (4.41–10.43) |
| All-cause HCRU cost*, \$ | | | | | |
| mean (SD) | 25504 (52647) | 30765 (70279) | 21835 (69436) | 22146 (44978) | 29306 (44941) |
| Median (IQR) | 6821 (1652–27691) | 4122 (1181–25316) | 3760 (1045–16944) | 4605 (1204–21230) | 11811 (2999–37168) |

*Sum of cost associated with inpatient hospitalization, outpatient visits, emergency room visits and prescriptions; costs were adjusted to 2020 US dollar using Cost Price Index.

AE, adverse event; CI, confidence interval; GC, glucocorticoid; HCRU, healthcare resource utilization; IQR, interquartile range; IR, inadequate responder; MACE, major adverse cardiac event; PY, patient years; SD, standard deviation

EV.38

Rheuma hautnah – Qualifizierung von Betroffenen für Ausbildungseinheiten in den Gesundheitsfachberufen

Jens Riede¹, Sandra Bachmann¹

¹Hochschule für Gesundheit, Department für Pflegewissenschaft, Bochum, Germany

Einleitung:

In Anlehnung an das Patient Partners Programm der Deutschen Rheuma-Liga, bei dem angehende Ärzte durch Betroffene geschult werden, startete 2020 das zweijährige Projekt „Rheuma hautnah – Auch in der Ausbildung“. Das Projekt der Deutschen Rheuma-Liga Nordrhein-Westfalen e.V. und der HS Gesundheit Bochum wurde durch die AOKen Rheinland/Hamburg und Nordwest gefördert. Seit 2022 läuft das dreijährige Anschlussprojekt „Chronisch krank hautnah – Auch in der Ausbildung“.

Mit „Rheuma hautnah“ sollen betroffene Ehrenamtliche zu Seminaren in Ausbildungsstätten der Gesundheitsfachberufe als Multiplikator*innen einheitlich qualifiziert werden und dadurch zu einer Verbesserung der Behandlungs- und Pflegesituationen von Betroffenen, zu einer Sensibilisierung von künftigen Gesundheitsfachkräften für die Bedürfnisse der Betroffenen sowie deren Zuführung zu Hilfen und Unterstützungsangeboten der Selbsthilfe beitragen.

Mit dem Anschlussprojekt „Chronisch krank hautnah“ sollen das Vorgängerprojekt verstetigt, das Konzept in andere Selbsthilfverbände transferiert und die Multiplikator*innen in ihrer Tätigkeit vor Ort unterstützt werden.

Methoden:

Es wurde ein evidenzbasiertes Curriculum erstellt, das jährlich geschult wird und folgende Inhalte aufgreift: 18 Erkrankungsbilder des rheumatischen Formenkreises und deren Auswirkung auf Pflege- und Behandlungssituationen, Aktivitäten- und Alltagsbewältigung sowie Leistungen und Hilfen der Deutschen Rheuma-Liga. Im Rahmen des Nachfolgeprojektes finden zusätzlich Reflexions- und Coaching- und Feedbackseminare zur Unterstützung der Multiplikator*innen statt.

Ergebnisse:

Bis Februar 2024 konnten in fünf Schulungen 37 Multiplikator*innen qualifiziert werden. Sowohl die inhaltliche als auch methodische Ausgestaltung wurden mit gut bis sehr gut bewertet.

In etwa 10 Ausbildungsstätten in NRW fanden Seminare durch Multiplikator*innen statt. Die Rückmeldungen der Auszubildenden und Studierenden der Gesundheitsfachberufe zeigen, dass hierdurch der Blick auf die rheumatischen Erkrankungen verbessert wurde.

Schlussfolgerung:

„Rheuma hautnah“ leistet einen Beitrag zur Verbesserung der Situation rheumatisch Erkrankter und erhöht die Sichtbarkeit rheumatischer Erkrankungen innerhalb der Gesundheitsfachberufe. Mittlerweile wurden aus drei weiteren Bundesländern Multiplikator*innen geschult.

Offenlegungserklärung:

Das Projekt wurde durch die AOKen Rheinland/Hamburg und Nordwest gefördert.

ET.01

Synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis influence the cell network of endothelial cells via CXCL2

Frederik Lötfering¹, Corinna Heck¹, Daria Kürsammer¹, Klaus Frommer¹, Mona Arnold¹, Stefan Prof. Dr. Dr. Rehart², Ulf Müller-Ladner¹, Elena Neumann¹

¹Justus Liebig University Giessen, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Campus Kerckhoff, Bad Nauheim, Germany

²Agaplesion Markus Hospital, Department of Orthopedics and Trauma Surgery, Frankfurt, Germany

Einleitung:

In rheumatoid arthritis (RA), increased vascularization contributes to synovial inflammation. RA synovial fibroblasts (RASf), on the other hand, have an enhancing effect on angiogenesis. The pro-inflammatory chemokine CXCL2 is secreted by various immune cells as well as RASf. CXCL2 promotes the migration of leukocytes to sites of inflammation. In addition, CXCL2 has an enhancing effect on angiogenesis, e.g. in neoplastic diseases. Therefore, the aim was to investigate CXCL2 in the context of RASf-altered angiogenesis.

Methoden:

2D tube formation assays were performed by plating Human Umbilical Vein Endothelial Cells (HUVEC) on Matrigel®. First, HUVEC were treated with 25/50/100ng/ml CXCL2. Then, HUVEC were treated with 50ng/ml CXCL2 plus 0.015/0.03/0.06µM of the CXCR2-antagonist SB225002. In addition, RASf were stimulated once or three times with 1ng/ml IL-1β, then the supernatants were harvested. Subsequently, RASf supernatants ±0.015µM SB225002 were added to HUVEC. After 4h of incubation, standardized images of the HUVEC cell network were taken and the cell network area was measured using the Keyence software tool.

Ergebnisse:

All CXCL2 concentrations reduced the HUVEC cell network area compared to control (control = 100%). The CXCL2 concentration of 50ng/ml showed the strongest effect (71%, p=0.02), followed by 25ng/ml (73%, p=0.04) and 100ng/ml CXCL2 (75%, p=0.08). The addition of SB225002 partially abolished the CXCL2 effect (0.015µM 93%; 0.03µM 87%; 0.06µM 92%). Addition of supernatants of single and triple IL-1β-stimulated RASf reduced the HUVEC cell network area to 78% (p=0.01) and 77% (p=0.04), respectively. The addition of SB225002 partially counteracted the observed effect of the supernatants, resulting in a less prominent reduction of the HUVEC cell network area to 83% (single) and 81% (triple). The supernatants of unstimulated RASf had slightly weaker effects on the HUVEC cell network compared to supernatants of stimulated RASf.

Schlussfolgerung:

CXCL2 and RASF supernatants containing CXCL2 reduced the HUVEC cell network area in a similar manner, whereas the CXCR2-antagonist SB225002 attenuated the observed effects. Thus, CXCL2 secreted by RASF may have a key influence on the altered neovascularization observed in RA.

ET.02

Differential expression and regulation of complement receptors C5aR1 and C5aR2 in T cells of Granulomatosis with Polyangiitis: Implications for disease pathophysiology

Solveig Augustin¹, Anja Stähle¹, Sebastian Klapa¹, Nadja Leinung¹, Silke Pitann¹, Antje Müller¹, Peter Lamprecht¹

¹Universität zu Lübeck, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Lübeck, Germany

Background:

Granulomatosis with Polyangiitis (GPA) is an autoimmune disorder characterized by systemic vasculitis and extravascular granulomatous inflammation. The identification of the complement receptors C5aR1 and C5aR2 and NLRP3-inflammasome in T cells ("complosome")¹ provides new insights into immune regulation mechanisms. However, the specific function of C5aR1 and C5aR2 in T cells remains to be elucidated in GPA.

Methods:

We conducted transcriptomic analysis of sorted CD4+ and CD8+ T cells isolated from GPA patients (n=3) and healthy controls (n=3) to identify differentially expressed genes. In addition, we performed Gene Ontology (GO) analysis for functional insights. Intra- and extracellular C5aR1 and C5aR2 T cell expression from GPA patients (n=5) and controls (n=5) was determined by flow cytometry. T cells isolated by magnetic cell separation were subjected to in vitro stimulation for 48 h mimicking antigen-stimulation (CD3 +/- CD28) in the presence or absence of C5a +/- C5aR1 inhibition to assess functional responses. Gene expression levels of C5AR1 and C5AR2 were measured by PCR, while the secretion of IFN-gamma and IL-17 from cell supernatants was determined by ELISA.

Results:

In this study, we identified a distinct gene expression profile in GPA T cells, including complosome components IL1 β , IL18, NLRP3, and C5aR1. In addition, we found low intracellular expression of C5aR1 in all CD4+ and CD8+ T cells. By contrast, intracellular C5aR2 expression was increased in CD4+ and CD8+ T cells in GPA. Moreover, CD8 T cells displayed an increased extracellular C5aR2 expression in GPA. Contrasting with GPA, C5AR1 and C5AR2 gene expression was down-regulated upon T cell receptor activation without co-stimulation in controls. CD3 and CD28 T cell stimulation significantly enhanced IFN-gamma secretion in GPA and was not further increased by C5a. IL-17 secretion was increased in GPA patients even in absence of antigenic stimulation and was abrogated by C5aR inhibition.

Conclusion:

Our study provides evidence for the involvement of the "complosome" in the pathophysiology of GPA, highlighting a distinct regulation of C5aR1 and C5aR2 in GPA T cells. Our findings suggest that C5a receptors participate in modulating cellular Th1 and Th17 responses in GPA unveiling novel aspects of immune dysregulation in autoimmune vasculitis.

References:

1 Arbore, G. et al. T helper 1 immunity requires complement-driven NLRP3 inflammasome activity in CD4+ T cells. *Science* 352, aad1210 (2016).

Disclosure:

none

ET.03

Serum Proteomic Analysis Identifies Markers Associated With Anti-CD19 CAR T Therapeutic Response in Autoimmune Diseases

Justin Chou¹, Ricardo Grieshaber-Bouyer²¹³, Daniela Bohr²¹³, Christina Bergmann²¹³, Jule Taubmann³¹⁴, Fabian Mueller³¹⁴, Aline Bozec²¹³, Tobias Rothe²¹³, Andreas Mackensen³, James Chung¹, Georg Schett²¹³

¹Kyverna Therapeutics, Emeryville, United States

²Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg and Universitätsklinikum Erlangen, Department of Internal Medicine 3 - Rheumatology and Immunology, Erlangen, Germany

³Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg and Universitätsklinikum Erlangen, Deutsches Zentrum Immuntherapie, Erlangen, Germany

⁴Friedrich-Alexander University Erlangen-Nuremberg and University Hospital Erlangen, Department of Internal Medicine 5 - Hematology and Oncology, Erlangen, Germany

Introduction:

Anti-CD19 CAR T-cell therapy has demonstrated promising therapeutic efficacy and tolerability in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), dermatomyositis (DM), and systemic sclerosis (SSc)^{1,2,3,4}. The broad, deep, and short duration of B-cell depletion possible with anti-CD19 CAR T-cell therapy may provide sustained treatment-free remission for patients with autoimmune disease; however, the immunological impact of CAR T-cell therapy remains unclear. In this study, we evaluated immunologic mechanisms and explored novel biomarkers by analyzing serum proteomic profiles at baseline and remission.

Methods:

Serum samples were collected prior to conditioning chemotherapy (baseline) and 3 months post-CAR T-cell infusion for 3 SLE, 3 diffuse SSc, and 2 DM patients treated at the Friedrich-Alexander University Erlangen-Nürnberg. Additional serum samples from 10 normal, 7 SLE, and 7 SSc donors were obtained from ProteoGenex. More than 7000 proteins were profiled with SomaScan[®] technology, which uses probe-tagged protein-binding aptamers for high-throughput proteomic profiling with an NGS readout. Differentially expressed proteins were identified by Wilcoxon test and used for Reactome pathway analysis.

Results:

We first evaluated data quality by checking the proteins known to be modulated by CAR T-cell therapy. Levels of IgM, IgA, and IgE were significantly reduced at 3 months post-CD19-CAR T-cell infusion, while IgG showed no significant change. When comparing normal donors with patient-

derived samples at baseline, we observed elevated IFN signaling molecules (CXCL10 and MX1) in SLE samples and endothelial dysfunction markers (VEGF and ANG2) in SSc samples. Our proteomic analysis showed that HSF-1-mediated heat shock response (HSPA1A, DNAJA4, etc.) and type I IFN signaling (IFIT3, ISG15, etc.) were the two major pathways downregulated after CD19-CAR T-cell therapy (Figure 1). Moreover, an autoantigen poly(U)-binding-splicing factor 60 kDa (PUF60) was also reduced at post-infusion. These markers are selectively expressed by innate immune cells and co-expressed with proteins related to neutrophil degranulation and IL12 signaling.

Conclusions:

Our analysis provides new insights into the potential mechanisms of CAR T-cell treatment in patients with autoimmune diseases. These findings may facilitate future identification of markers predictive of CAR T-cell therapy response.

Bibliography:

1. Feng J, et al. Blood. 2022;140 (suppl 1):10335-10336.
2. Bergmann C, et al. Ann Rheum Dis. 2023;82:1117-1120.
3. Mackensen A, et al. Nat Med. 2022;28:2124-2132.
4. Haghikia A, et al. Lancet Neurol. 2023;22:1104-1105.

Figure:

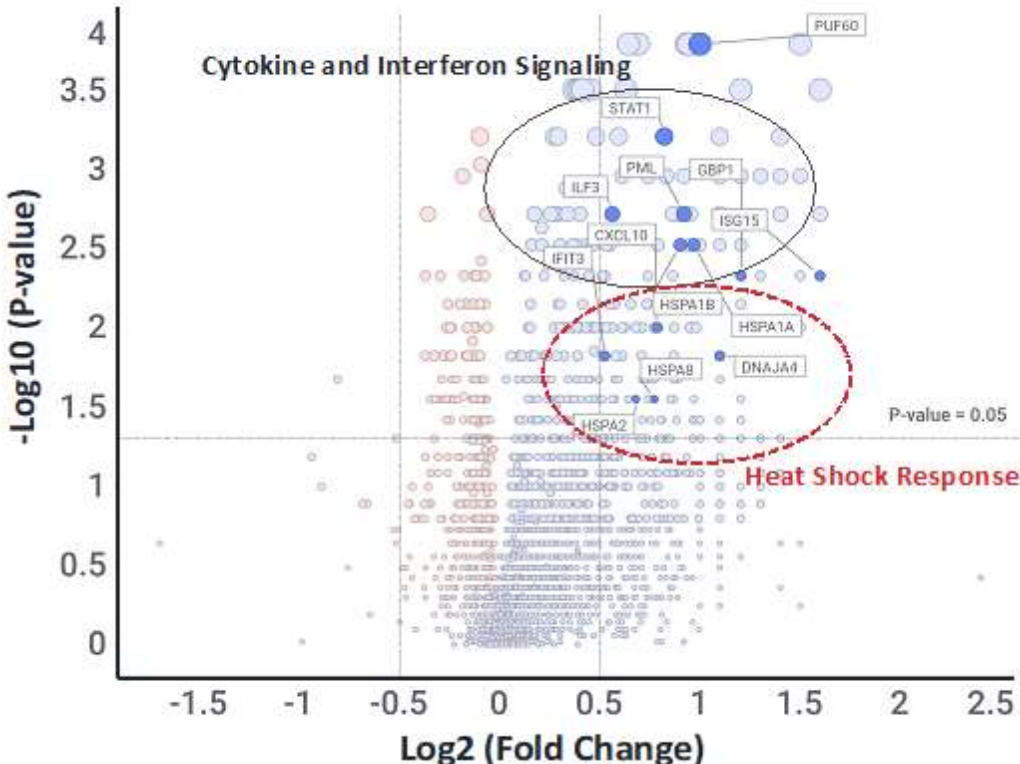


Figure 1. Proteins Differentially Expressed at Pre- and Post-CAR T-Cell Therapy

Disclosure Statement:

AM: Has consulted and/or provided lectures for Gilead/KITE, Novartis, BMS/Celgene, Miltenyi Biomedicine; has served on scientific advisory board for Miltenyi Biomedicine, Ixaka, Novartis, BMS/Celgene, Gilead/KITE, Kyverna, Century Therapeutics.

CB: Has received a travel grant to attend a scientific conference from Kyverna Therapeutics, Inc.

FM: Has consulted and/or served on speakers bureaus for AstraZeneca, Abbvie, Beigene, BMS, Janssen, Kite/Gilead, Miltenyi, Novartis, Sobi, Taketa; has received research grants from MedImmune/AstraZeneca, Kite/Gilead.

J Chou, J Chung: Employees of Kyverna Therapeutics, Inc., and may hold stock or stock options.

RGB: Has received funding from Kyverna Therapeutics, Inc.

AB, DB, GS, JT, TR: Report no conflicts.

ET.04

Tetraspanin 30 and 24 influence the adhesion and migration of rheumatoid synovial fibroblasts

Nick Lennart Bajors¹, Mona Arnold¹, Klaus Frommer¹, Markus Rickert², Stefan Prof. Dr. Dr. Rehart³, Ulf Müller-Ladner¹, Elena Neumann¹

¹Justus Liebig University Giessen, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Campus Kerckhoff, Bad Nauheim, Germany

²University Hospital Giessen and Marburg, Dept. of Orthopaedics and Orthopaedic Surgery, Giessen, Germany

³Agaplesion Markus Hospital, Dept. of Orthopaedics and Trauma Surgery, Frankfurt, Germany

Einleitung:

In rheumatoid arthritis (RA), the migration of RA synovial fibroblasts (RASf) from affected joints is a hypothesis to explain spreading within a joint or between joints in RA. Tetraspanins are cell membrane proteins that influence adhesion molecules such as integrins and thus influence the cytoskeleton and the motility of the cell. Some tetraspanins are involved in the metastasis of various tumors and presumably also in the migration of RASf, which has already been shown for CD82 (Neumann et al., Ann Rheum Dis., 2018). CD63 (tetraspanin 30) has a predominantly migration-inhibiting effect and CD151 (tetraspanin 24) has a migration-promoting effect. They are also expressed to different degrees in the lining layer and sublining of RA synovium.

Objectives: To Test whether CD63 and CD151 influence the adhesion and migration behavior of RASf.

Methoden:

A vector (overexpression), siRNA (knockout) or PBS (mock control) was transfected into RASf by nucleofection. The altered expression of CD63 and CD151 RNA was quantified over time by real-time PCR. The protein levels of the tetraspanins were quantified using immunocytochemistry and Western blot. Short-term adhesion tests and scratch assays were performed with the transfected RASf.

Ergebnisse:

Overexpression of CD63 and CD151 reduced RASf adhesion compared to the mock control (100%). The effects of CD63 (55.8%, n=3) and CD151 (54.8%, n=5) were on a similar level. The knockout of CD63 (93.0%, n=3) and CD151 (96.7%, n=5) showed no effect on adhesion. The overexpression reduced the migration of both, CD151 (33.7%, n=3) and CD63 (52.5%, n=2), compared to control (100%). In contrast, the knockout showed no effect on cell motility for CD63 (99.7%, n=2) and CD151 (92.9%, n=3).

Schlussfolgerung:

In vitro, the overexpression of CD63 and CD151 each leads to reduced adhesion and migration. This is consistent with the reduced migration potential after overexpression of the tetraspanin CD82. Following this, it could be postulated that the tetraspanins inhibit RASF cell migration via tetraspanin-enriched microdomains, particularly in the area of cartilage invasion keeping the cells at the sites of inflammation and invasion.

ET.05

Effekte der CAR-T-Zell Therapie auf B-Zell Immunität in systemischen Autoimmunkrankheiten

Laura Bucci¹, Melanie Hagen¹, Jule Taubmann¹, Tobias Rothe¹, Fabian Müller², Christina Bergmann¹, Carlo Tur¹³, Luis Munoz¹, artur wilhelm¹⁴, Roman Gerlach⁵, Simon Schäfer⁶, Simon Voelkl², Michael Aigner², Gerhard Krönke⁷, Aline Bozec¹, Thomas Winkler¹, Ricardo Grieshaber-Bouyer¹, Andreas Mackensen², Georg Schett¹

¹Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg und Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3, Rheumatologie and Immunologie, Erlangen, Germany

²Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg und Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 5, Hämatologie und Internistische Onkologie, Erlangen, Germany

³Policlinico Gemelli, Roma, Italy

⁴Charité Campus Mitte, Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

⁵Universitätsklinikum Erlangen und Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg, Erlangen, Mikrobiologisches Institut-Klinische Mikrobiologie, Immunologie and Hygiene. , Erlangen, Germany

⁶Universitätsklinikum Erlangen und Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg, Erlangen, Department of Biology, Division of Genetics, Nikolaus- Fiebiger-Center for Molecular Medicine, Erlangen, Germany

⁷Campus Charité Mitte, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Germany

Einleitung:

Die Behandlung mit autologen chimären CD19-Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen führt zu einer starken Depletion von B-Zellen. Dieses Potenzial könnte zur Normalisierung der fehlgeleiteten B-Zell-Immunität bei Patienten mit Autoimmunkrankheiten.

Methoden:

B-Zell-Subtypen wurden mittels Spektral-Durchflusszytometrie bei 8 Patienten mit SLE-, 2 Patienten mit IIM und 2 Patienten mit SSc vor der Behandlung, bei früher B-Zell Rekonstitution (EaR; 4 Monate) und bei etablierter Rekonstitution (EsR; ein Jahr nach CD19-CAR-T-Zelltherapie) quantifiziert. B-Zellen wurden mittels Hochdurchsatz-Einzelzell-mRNA-Sequenzierung von bei 5 SLE-Patienten vor und ein Jahr nach der CD19-CAR-T-Zelltherapie analysiert. Zusätzlich wurde eine VH-Repertoire-Analyse der B-Zellen mittels VDJ-Bibliotheken und Illumina MiSeq-Sequenzierung bei je einen Patienten mit SLE, IIM und SSc ein Jahr nach der CD19-CART-Zelltherapie durchgeführt und mit dem VH-Repertoire von zwei gesunden Kontrollen verglichen.

Ergebnisse:

Die Charakterisierung der B-Zell-Untergruppen ergab, dass rekonstituierte B-Zellen bei EaR und EsR einen naiven Phänotyp aufwiesen, während CD19+CD27+ memory-B-Zellen drastisch reduziert waren. Eine begrenzte Zunahme von CD19+CD27+ memory-B-Zellen erfolgte zwischen EaR und EsR, die hauptsächlich bei pre-switched-IgD+ CD27+ B-Zellen zu beobachten war. CD27+CD38+ Plasmablasten und SLE-assoziierte aktivierte CD11c+ memory-B-Zellen verschwanden bei SLE-Patienten nach der B-Zell-Rekonstitution. Unreife CD38+ B-Zellen, die auf eine Rekonstitution von B-Zellen aus dem Knochenmark hinweisen, wurden bei EaR erhöht und danach reduziert. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei der EaR und EsR von B-Zellen bei IIM und SSc beobachtet. Die Einzelzellsequenzierung-Analyse der schweren Ketten bei SLE-Patienten zeigte ein Verschwinden von IGHG1, IGHG2, IGHG3, IGHG4, IGHA1 und IGHA2 Ketten, während die Expression von IGHM und IGHD zunahm und einem nicht klassenwechselnden B-Zell-Rezeptor-Phänotyp ähnelte. Die Expression bestimmter Ketten, die mit SLE und Autoimmunität assoziiert sind, wie Immunoglobulin-Kappa-Variable (IGKV) 4-1, Immunoglobulin-Schwer-Variable (IGHV) 4-59-Kette und Immunoglobulin-Lambda-Variable (IGLV) 3-21-Kette, wurde herunterreguliert. Darüber hinaus wurde eine breite und ausgeglichene VH-JH-Verwendung bei SLE-, IIM- und SSc-Patienten, die mit CAR-T-Zellen behandelt wurden, gefunden, ohne dass bemerkenswerte klonale Expansionen auftraten, sehr ähnlich wie bei einem normalen B-Zell-Repetitorium von naiven B-Zellen gesunder Kontrollen. Die Analyse der Häufigkeit von somatischen Mutationen in den VH-Genen ergab, dass alle IgM-Sequenzen eine sehr niedrige Mutationsfrequenz hatten, die der eines Repertoires von sortierten naiven Zellen von gesunden Kontrollen ähnelte.

Schlussfolgerung:

Die Daten demonstrieren, dass die CD19-CAR-T-Zelltherapie zu einem Reset der pathologischen B-Zell-Autoimmunität bei Patienten mit systemischen Autoimmunerkrankungen führt.

Quellenangaben:

- 1 Mouggiakakos 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.
- 3 Müller F, Taubmann J, Bucci L, Wilhelm A, Bergmann C, Völkl S, Aigner M, Rothe T, Minopoulou I, Tur C, Knitza J, Kharboutli S, Kretschmann S, Vasova I, Spoerl S, Reimann H, Munoz L, Gerlach RG, Schäfer S, Grieshaber-Bouyer R, Korganow AS, Farge-Bancel D, Mouggiakakos D, Bozec A, Winkler T, Krönke G, Mackensen A, Schett G. CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease - A Case Series with Follow-up. *N Engl J Med*. 2024 Feb 22;390(8):687-700. doi: 10.1056/NEJMoa2308917. PMID: 38381673.

Offenlegungserklärung:

keine

ET.06

Monocytes but not plasmacytoid dendritic cells show aberrant TLR8 signaling in patients with systemic sclerosis (SSc)

Theresa Graalmann^{1,2,3}, Christine Ehlers², Thea Thiele¹, Luzia Bruns³, Annett Ziegler⁴, Ulrich Kalinke⁴, Matthias Schefzyk⁵, Torsten Witte¹

¹Hannover Medical School, Department for Rheumatology and Immunology, Hannover

²TWINCORE, Centre for Experimental and Clinical Infection Research, a joint venture between the Helmholtz Centre for Infection Research and the Hannover Medical School, Junior Research Group for Translational Immunology, Hannover

³Biomedical Research in End-Stage and Obstructive Lung Disease Hannover (BREATH), German Center for Lung Research (DZL), Hannover

⁴TWINCORE, Centre for Experimental and Clinical Infection Research, a joint venture between the Helmholtz Centre for Infection Research and the Hannover Medical School, Experimental Infection Research, Hannover

⁵Hannover Medical School, Department for Dermatology and Allergy, Hannover

Introduction:

Systemic sclerosis (SSc) is a severe rheumatic disease, leading to inflammation and fibrotic tissue rearrangement of different organs like skin, lung, and heart. Increased type I interferon (IFN-I) signaling in blood and affected tissue was shown to mediate inflammation in SSc. Accordingly, the IFN-I receptor blocking monoclonal antibody anifrolumab is currently tested in a clinical trial in patients suffering from SSc. Recently, aberrant expression of Toll-like receptor 8 (TLR8) transcripts in blood-derived plasmacytoid dendritic cells (pDCs) of patients with SSc was postulated to contribute to IFN-I responses and accordingly to the pathogenesis of SSc (1, 2)..

Methods:

Peripheral blood mononuclear cells (PBMC) were isolated from patients with SSc, patients with primary Sjögren`s Syndrome (pSS) and healthy controls. Immune cell subsets were identified by flow cytometry and intracellular TLR8 protein expression was specifically analyzed after intracellular labeling. To assess the function of TLR8 in different immune cell subsets, PBMC were stimulated with different synthetic agonists. Following stimulation intracellular cytokine expression was measured by flow cytometry.

Results:

Here we report that pDC from patients with SSc do not express TLR8 protein, as similarly detected in pDC from healthy controls. Accordingly, TLR8 stimulation of primary pDC from controls and SSc

patients did not induce IFN-I expression. In contrast, the number of monocytes was significantly increased in patients with SSc and these cells showed robust TLR8 expression. Upon TLR8 stimulation monocytes of patients with SSc did not mount IFN-I responses, but showed similar IL-6 and significantly increased levels of IL-10 when compared with monocytes from healthy donors or from patients with primary Sjögren's syndrome.

Conclusion:

Aberrant TLR8 expression is not detected in pDC from patients with SSc and accordingly such cells are not the functional source of increased systemic IFN-I levels in SSc. In contrast, monocytes from patients with SSc show functional TLR8 signaling and upon stimulation with TLR8 agonists these cells mount cytokine responses including increased IL-10.

References:

1. Ah Kioon MD, Tripodo C, Fernandez D, Kirou KA, Spiera RF, Crow MK, Gordon JK, Barrat FJ. Plasmacytoid dendritic cells promote systemic sclerosis with a key role for TLR8. *Sci Transl Med.* 2018 Jan 10;10(423):eaam8458.
2. Barrat FJ, Crow MK, Ivashkiv LB. Interferon target-gene expression and epigenomic signatures in health and disease. *Nat Immunol.* 2019 Dec;20(12):1574-1583.

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.

ET.07

Single cell-based bacterial phenotyping for microbiota-based diagnosis and monitoring of rheumatic diseases

Lisa Budzinski¹, Gi-Ung Kang¹, Toni Sempert¹, Marcell Toth², Anne Benken², Robert Biesen², Bosse Jessen², Carl Weidinger², Britta Siegmund², Andreas Radbruch¹, Tobias Alexander², Hyun-Dong Chang¹

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, ein Leibniz Institut, Berlin, Germany

²Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Einleitung:

The intestinal microbiota is considered highly relevant in the pathogenesis of rheumatic diseases. Alterations in the composition of microbial communities, e.g. within the intestine, also termed dysbiosis, have been associated with almost every rheumatic disease. However, so far, the individual's microbiota has not found its way into personalized medicine. We hypothesize that bacteria are sensitive to alterations in the intestinal microenvironment and that their adaptations and immunological context are reflected in their surface phenotypes.

Methoden:

We have developed a protocol with which we phenotype the microbiota on the single-cell level using multi-parametric flow cytometry. We fluorescently stain bacteria from stool samples of patients and healthy donors to assess their coating with host immunoglobulins and the expression of specific surface sugars. For analysis the bacterial cells are grouped into clusters of phenotypically similar cells. The cluster information is then used by machine-learning algorithms to identify relevant signatures allowing disease classification and patient stratification.

Ergebnisse:

We have analyzed bacterial communities derived from stool samples of patients with various chronic inflammatory diseases. We can extract phenotypic signatures which are specific and selective for the different rheumatic diseases, but also signatures which can be used for improved, microbiota-based patient stratification. In a proof-of-concept study, we demonstrate the utility of single-cell microbiota phenotyping for monitoring of patients undergoing anti-TNF treatment but also the ability to predict treatment success before start of the treatment in a cohort of patients with Crohn's disease.

Schlussfolgerung:

We think the phenotypic monitoring of the microbiota from easily accessible and non-invasive stool samples has significant potential for patient diagnosis and stratification, paving the way for microbiota-based personalized medicine.

Offenlegungserklärung:

The authors have no conflicts of interest.

ET.08

The expression of receptors and transporters of lactate and succinate in pathophysiological effector cells in rheumatoid arthritis is differentially influenced by proinflammatory factors

Klaus Frommer¹, Stefan Rehart², Ulf Müller-Ladner¹, Elena Neumann¹

¹Justus Liebig Universität Gießen / Campus Kerckhoff, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Nauheim, Germany

²Agaplesion Markus-Krankenhaus, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Frankfurt, Germany

Einleitung:

In comparison to healthy controls, patients with rheumatoid arthritis (RA) not only display increased levels of cytokines (e.g. IL-1 β and TNF- α) but also metabolites such as lactate and succinate, which are caused by metabolic changes. Levels of the strong proinflammatory factor lipopolysaccharide (LPS) are also elevated due to intestinal dysbiosis and an increased permeability of the intestinal barrier and are, in addition, associated with RA disease activity.

The objective was to analyze the expression of transporters and/or receptors of lactate and succinate under the influence of proinflammatory factors. Furthermore, it was evaluated whether the LPS induced IL-6 secretion of RA synovial fibroblasts (SF) can be reduced by chemical inhibitors of the lactate transporters.

Methoden:

Three immune cell lines (THP-1=monocytes/Jurkat=T cells/Toledo=B cells) as well as RASF were stimulated with IL-1 β , TNF- α or LPS. The expression level of the lactate transporters MCT1 and MCT4, the lactate receptor GPR132 and the succinate receptor GPR91 were determined by real-time PCR. Chemical inhibitors against MCT1 (AZD3965) and MCT4 (syrosingopine, preferential MCT4 inhibitor) were used to treat LPS-stimulated RASF. IL-6 was quantified by ELISA.

Ergebnisse:

LPS increased the expression of the lactate transporter MCT4 by RASF 5-fold compared to its basal level (n=7). IL-1 β reduced the expression of the lactate receptor GPR132 by a factor of 2 in Jurkat and Toledo cells (n=1 each). TNF- α and LPS caused a 2-fold reduction of the succinate receptor GPR91 expression by THP-1, while IL-1 β increased its expression by a factor of 2 in Jurkat and Toledo cells (n=1 each). The chemical lactate transport inhibitors AZD3965 and syrosingopine slightly elevated the IL-6 secretion of LPS-stimulated RASF (n=4).

Schlussfolgerung:

Proinflammatory factors such as IL-1 β , TNF- α and LPS have different effects on the expression of the transporters/receptors of lactate and succinate depending on the cell type. The increased MCT4 expression of SF from RA patients in comparison to those of osteoarthritis patients might at least partially be caused by elevated systemic LPS levels. However, the application of chemical MCT inhibitors appears not to be a viable option for suppressing the LPS-induced IL-6 secretion of RASF.

ET.09

(Auto)-antibody glycosylation correlates with disease activity in rheumatoid arthritis

Marvin Mardaus¹, Dorothee Zoll¹, Sandra Schaffer¹, Bettina Sehnert¹, Reinhard Voll¹, Nina Chevalier¹

¹Uniklinik Freiburg, Freiburg, Germany

Einleitung:

Antibodies provide long-term humoral protection against pathogens. However, antibodies can also contribute to the pathogenesis of autoimmune diseases such as rheumatoid arthritis (RA) by inciting immune-complex formation driving inflammation. In turn, inflammation can modulate antibody function and pathogenicity, e.g. through changing IgG Fc glycosylation. Generally, in immunoglobulins, glycosylation acts as important regulator of antibody stability and function. IgG Fc glycosylation determines binding to pro- and anti-inflammatory Fcγ receptors (FcγR). During infections the production of hyposialylated IgG can improve the defence against pathogens, however, in autoimmunity hyposialylated IgG may propagate inflammation and disease progression. The aim of this study was to determine glycosylation of total IgG and MCV (mutated citrullinated vimentin)-specific IgG in RA patients and to explore the association of the IgG glycosylation status with disease activity.

Methoden:

In a cohort of 97 and 63 RA patients, sialylation levels of total IgG and of IgG specific for MCV were determined by ELISA. Signs of disease activity (DAS28 and HAQ) as well as changes in the medical records were assessed. Patients were included into the study at first diagnosis or flaring disease (t0) requiring therapy initiation or adaptation. Patients were followed-up in 1 – 2 successive visits (t1 and t2) at intervals of approximately 6 months.

Ergebnisse:

Our preliminary analyses show an increase in the sialylation of total IgG as well anti-MCV at t1 compared to t0 along with an improvement of disease activity as determined by the DAS28. The increase in IgG sialylation was also observed within subgroups of patients receiving treatment with MTX and abatacept, representing the largest subgroups in this study. Finally, a correlation analysis showed that an increase in IgG- as well as anti-MCV-sialylation is associated with an improved DAS28 disease activity score.

Schlussfolgerung:

In line with other inflammatory diseases, these data suggest that Ig sialylation may be involved in disease development and progression and may serve as a biomarker for disease activity and treatment response.

ET.10

A custom CRISPR-Cas9 library screen to study the impact of single genes on neutrophil function

Niklas Rudolf Junker¹, Tarik Exner¹, Liang Zhang², Kirill Anoshkin², Cemil Görkem Osmanusta¹, Sophie Elisabeth Leonhardt¹, Georg Schett², Hanns-Martin Lorenz¹, Guido Wabnitz¹, Ricardo Grieshaber-Bouyer²

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany

²FAU Erlangen-Nürnberg und Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Germany

Einleitung:

Neutrophils are essential mediators of host defense and pathologic inflammation. We recently described that neutrophils display high plasticity, enabling them to acquire both tissue as well as disease-specific signatures. Now, new approaches are needed to mechanistically study the role of individual factors identified through omics approaches on neutrophil functions.

Methoden:

For this purpose, we designed a custom CRISPR library. Putative targets were identified based on differentially expressed genes in neutrophils from synovial fluid compared to blood in inflammatory arthritis. Furthermore, upstream transcription factors mediating expression of these genes were included. To enable translational approaches, we focused exclusively on targets with structural orthologs and conserved differential expression across murine and human inflammatory arthritis. In total, 269 genes fit these criteria. Using bioinformatic modeling, we designed six single-guide RNA molecules per target and included control sequences, resulting in a total of 1,652 sg-RNA molecules. Two libraries were designed, targeting the exact same genes – one targeting the human genome and the other targeting the mouse genome. The sg-RNAs were cloned into the lentiviral vector system lentiCRISPR v2 using enzymatic digestion and Gibson-assembly. We amplified the two CRISPR libraries using electrocompetent E.coli and validated library coverage and guide-distribution via Next-generation-sequencing (NGS) and bioinformatical analysis.

Ergebnisse:

Our approach resulted in two custom CRISPR-libraries with pre-selected genes including internal positive and negative controls. Sequencing revealed that the resulting libraries achieved full coverage across all sgRNAs with a balanced quantitative distribution of guide RNA sequences. The library was then successfully transduced into human HL-60 cell lines and stably expressed. Thereafter, HL-60 cells

could be differentiated into neutrophil-like cells with typical nuclear segmentation, the capacity to generate reactive oxygen species and phagocytose bacteria.

Schlussfolgerung:

This study demonstrates the principal feasibility of creating a custom CRISPR-Cas9 library to study neutrophil function in vitro. Future work will apply this platform to in vitro-functional experiments for neutrophil key functions including ROS-production, migration and phagocytosis as well as differentiation, apoptosis and aging experiments to investigate the functional impact of specific genes and transcription factors in human und murine neutrophils.

Offenlegungserklärung:

Es bestehen im Kontext der gezeigten Arbeit keine Interessenskonflikte.

ET.11

Inhibition of Histone Deacetylase Class I Change CD4+ T Cell Lineage Genes and might Supported the Differentiation to CD4+CD8+ T Cells in Rheumatoid Arthritis

Laurin Braune¹, Hannah R. Spatzier¹, Anne-Marie Glimm¹, Kathleen Friedrich¹, Lina E. Werner¹, Phoung Nguyen¹, Ulf Wagner¹, Kathrin Rothe¹

¹University of Leipzig Medical Center, Rheumatology Unit, Department of Endocrinology, Nephrology, Rheumatology, Leipzig, Germany

Introduction:

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic autoimmune disorder specified by chronic inflammation mainly affecting the synovial membrane of the joints^{1,2}. Pivotal contributors to the pro-inflammatory milieu in RA are autoantigen-specific CD4⁺ T cells³. We have previously shown that CD4⁺ T cells which upregulate CD8 α on their surface, contribute to increased disease activity and joint erosions⁴. Epigenetic changes can induce the expression of CD8 lineage genes in CD4⁺ T cells⁵. We suggest that in particular the modulation of histone deacetylase (HDAC) class I leads to the phenotype of RA CD4⁺ T cells.

Methods:

Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from RA patients and healthy donors (HD) were isolated by density gradient centrifugation. Surface and intracellular T cell markers were analyzed by flow cytometry. Using an in-vitro assay, naïve CD4⁺ T cells from peripheral blood of HD (n=5) were cultured for 3d under Th0 polarizing conditions and HDAC class I were inhibited for 24h. Afterwards, functional and phenotypic changes of CD4⁺ T cells were investigated by flow cytometry. The expression of the HDAC class I was analyzed with RT-qPCR and western blot.

Results:

The first results showed an increased frequency of CD4⁺CD8 α ^{low} T cells in peripheral blood of RA patients (n=24; 2.55%) in comparison to CD8 α β ⁺CD4^{low} T cells (0.77%). These CD4⁺CD8 α ^{low} T cells exhibit an effector-memory phenotype with a significantly increased granzyme A/B, and perforin expression. Furthermore, the expression of RunX3 and ThPOK in CD4⁺CD8 α ^{low} T cells were divergent in HD.

The inhibition of HDAC class I increases the expression of CD8 α (+1.67%) on the surface of CD4⁺ T cells. In contrast, ThPOK (MFI= -70), CD27 (MFI= -3444.7), and CD40L (-17.74%) were downregulated. To clarify the pivotal role of the class I HDAC enzymes, we analyzed the mRNA and protein expression and identified a correlation between HDAC2 and SDAI.

Conclusion:

In summary, HDAC inhibition in HD resulted in an increased expression of cytotoxic markers on CD4⁺ T cells and concomitant inhibition of CD4 lineage markers, which is comparable to RA CD4⁺CD8 α ^{low} T cells. This suggest that a dysregulation of class I HDAC expression/activity in RA might be responsible for pro-inflammatory peripheral CD4⁺ T cells.

References:

- ¹ Panayi, G.S., (1997). T-cell-dependent pathways in rheumatoid arthritis: *Curr. Opin. Rheumatol.* 9, 236–240. <https://doi.org/10.1097/00002281-199705000-00010>
- ² Weyand, C. M., & Goronzy, J. J. (1997). Pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The Medical clinics of North America*, 81(1), 29–55. [https://doi.org/10.1016/s0025-7125\(05\)70504-6](https://doi.org/10.1016/s0025-7125(05)70504-6)
- ³ Weyand, C. M., Zeisbrich, M., & Goronzy, J. J. (2017). Metabolic signatures of T-cells and macrophages in rheumatoid arthritis. *Current opinion in immunology*, 46, 112–120. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.04.010>
- ⁴ Nguyen, P., Melzer, M., Beck, F., Krasselt, M., Seifert, O., Pierer, M., Rothe, K., & Wagner, U. (2022). Expansion of CD4+CD8+ double-positive T cells in rheumatoid arthritis patients is associated with erosive disease. *Rheumatology (Oxford, England)*, 61(3), 1282–1287. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab551>
- ⁵ Preglej, T., Hamminger, P., Luu, M., Bulat, T., Andersen, L., Göschl, L., Stolz, V., Rica, R., Sandner, L., Waltenberger, D., Tschismarov, R., Faux, T., Boenke, T., Laiho, A., Elo, L. L., Sakaguchi, S., Steiner, G., Decker, T., Bohle, B., Visekruna, A., ... Ellmeier, W. (2020). Histone deacetylases 1 and 2 restrain CD4+ cytotoxic T lymphocyte differentiation. *JCI insight*, 5(4), e133393. <https://doi.org/10.1172/jci.insight.133393>

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.

ET.12

IL-28 as potential therapeutic target for LN and SLE

Myriam Meineck¹, Andreas Kommer¹, Sabrina Saurin¹, Tamara Möckel¹, Andrea Pautz², Andreas Schwarting¹, Julia Weinmann-Menke¹

¹First Department of Medicine, University Medicine of the Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany, Mainz, Germany

²Institute of Pharmacology, University Medicine of the Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany, Mainz, Germany

Einleitung:

Lupus nephritis (LN) is a common and severe manifestation of the autoimmune disease systemic lupus erythematosus (SLE). Since LN-flares cause irreversible renal damage, and thus may lead to organ failure, there is an urgent need to develop new specific therapeutics. Therefore, we evaluated the disease promoting function of the type III Interferons (IL-28) in murine LN. Moreover, we determined the expression of type III Interferons (IL-28/IL-29) in SLE and LN patients to further explore their role in human autoimmunity.

Methoden:

The development of LN and systemic autoimmune symptoms were observed in IL-28R Knockout (KO) MRL-Fas^{lpr} lupus mice and compared to WT littermates. In an additional experiment MRL-Fas^{lpr} mice were treated with a neutralizing anti IL-28 antibody. In LN patients, the type III interferon expression was determined via IHC in renal biopsies. Additionally, their expression in blood and urine samples was tested via ELISA. The activation of primary renal tubular epithelial cells (TEC) was examined in vitro.

Ergebnisse:

Both, the knockout of the IL-28 Receptor (IL-28R KO) and treatment with an IL-28 neutralizing antibody resulted in a diminished LN in female MRL-Fas^{lpr} mice. In renal biopsies of LN patients the expression of type IL-28, IL-29 and their receptor (IL-28) was observed. Expression of IL-28/29 in urine of LN patients decreased during roughly one year after diagnosis/flare, while the C3c levels increased and the proteinuria tended to decrease. IL-28/29 expression was induced in primary renal TEC after stimulation of RNA sensing receptors and further the expression of pro-inflammatory mediators was observed after stimulation with IL-28 in vitro. The latter suggesting a key disease promoting role of renal tissue cells in the pathology of LN.

Schlussfolgerung:

Taken our observations in MRL-Fas^{lpr} lupus mice, our findings in human LN and our in vitro studies together, we conclude the inhibition of IL-28 signaling should be considered as a therapeutic approach for LN. Moreover, we suggest to further evaluate urine IL-28/29 expression as potential disease activity marker.

Offenlegungserklärung:

Nothing to disclose.

ET.13

Multimodal immunophenotyping of interstitial nephritis in sarcoidosis shows a strong Th1 phenotype

Frederic Feindt¹, Viona Laas¹, Laura-Isabell Ehnold¹, Julia Hagenstein¹, Pavels Klimicevs^{1,2}, Georg Herrstadt¹, Zeba Sultana¹, Hans-Joachim Paust¹, Christian F. Krebs¹, Ulf Panzer¹, Oliver M. Steinmetz¹, Simon Melderis¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, III. Med. Klinik, Hamburg, Germany

²Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, III. Med. Klinik, Hamburg, Germany

Einleitung:

Sarcoidosis (SAR) is a systemic inflammatory disease with unknown immunopathology. Kidney involvement in SAR, usually in the form of interstitial nephritis (IN), causes significant morbidity and mortality. Pathogenic immune responses involved in SAR have mostly been studied in pulmonary manifestations, very little is known about the immunopathology in the kidneys. We thus aimed to close this gap and characterized the immune response in IN-SAR.

Methoden:

We analysed sorted CD45⁺ cells from kidney biopsies of active IN-SAR patients by single cell RNA-sequencing (scRNA-seq, n=2) and multi parametric flow cytometry (FC) (n=1). Published cell atlas data from healthy kidneys (HC) were used as controls for transcriptome analyses. We also performed FC of urinary leukocytes from patients with IN-SAR (n= 6) to quantify and characterize urinary T-cells. SAR-patients with biopsy proven kidney pathology but without IN (non-IN-SAR; n=7) and HC (n=10) served as controls. Routine clinical data (e.g. serum creatinine, proteinuria) were also collected for all SAR-patients.

Ergebnisse:

scRNA-seq revealed CD4⁺T helper-cells (Th) as most the abundant leukocyte population in IN-SAR, comprising 32% of all renal leukocytes. Natural killer cells (28%), CD8⁺T cells (11%), monocytes (8%), B-cells (5%), macrophages (3%) and other/unclassified leukocytes (13%) made up the other populations. Th of IN-SAR patients expressed significant amounts of TNF α and IFN γ but no Th2 (IL-4, -5, -13) or Th17 (IL-17A) cytokines. Compared to HC, IN-SAR Th expressed significantly more TNF α , IFN γ as well as TBX21 and CXCR3, further indicating a Th1 phenotype. Predominant expression of TNF α and IFN γ by IN-SAR Th was confirmed by flow cytometry.

IN-SAR and non-IN-SAR patients did not show differences in serum-creatinine or proteinuria.

Contrary, FC of leukocyturia showed that IN-SAR patients had significantly more Th compared to both

HC and non-IN-SAR. Moreover, IN-SAR-Th were significantly more activated (CD69⁺) and showed skewing towards a Th1 phenotype (CXCR3⁺).

Schlussfolgerung:

- 1) CD4⁺Th dominate the inflammatory infiltrate in IN-SAR and show a clear Th1 phenotype.
- 2) Urinary CD4⁺Th mirror the renal pathology and are a potential non-invasive biomarker for IN-SAR.

Offenlegungserklärung:

keine Interessenkonflikte

ET.14

NK cell recovery after CD19.CAR-T cell therapy in systemic sclerosis with pulmonary fibrosis: a case study

Maren Claus¹, Merle Freitag², Lea Rodon², Franca Deicher², Carsten Watzl¹, Hanns-Martin Lorenz², Michael Schmitt², Wolfgang Merkt^{2,3}

¹Leibniz Research Center for Working Environment and Human Factors at TU Dortmund (IfADo), Dortmund, Germany

²Department of Hematology, Oncology and Rheumatology, Internal Medicine V, University Hospital Heidelberg, Heidelberg, Germany

³Department of Rheumatology, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Einleitung:

Standard therapy of Systemic Sclerosis (SSc)-associated interstitial lung disease (ILD) can not cure, but only decelerate disease progression. CD19-targeting CAR-T cells have the potential to revolutionize anti-rheumatic therapies by eliminating autoantibodies, yet their effects on downstream Fc-receptor bearing cells such as NK cells is unknown. ^{1,2}

Methoden:

As published earlier, we recently treated an Scl70+SSc patient with rapidly progressing ILD (NSIP pattern) for the first time with 3rd generation CD19.CAR-T cells. ^{1,2} Within 6 months, lung function improved substantially and pulmonary fibrosis regressed. Here, we show longitudinal data of deep immunophenotyping by 29-color spectral flow cytometry as well as results from ex vivo experiments addressing the role of Scl70-containing immune complexes on the activation of Fc-receptor bearing cells.

Ergebnisse:

The substantial clinical improvement was paralleled by dynamic changes in the NK cell compartment. Longitudinal analysis of peripheral blood mononuclear cells over 18 months revealed that NK cells became a more juvenile, less activated, and less differentiated phenotype during the resolution of fibrosis. Decreasing autoantibodies and decreasing potency to form Scl70-containing immune complexes during prolonged B cell depletion may contribute to this NK cell recovery, suggesting pathogenicity of Scl70 autoantibodies in SSc.

Schlussfolgerung:

While it warrants further study for confirmation, this report is the first to describe the recovery of FcγR-expressing NK cells by CD19.CAR-T cell-containing immunosuppressive therapy in a systemic autoimmune disease.

Quellenangaben:

1 Merkt W, et al. Third-generation CD19.CAR-T cell-containing combination therapy in Scl70+ systemic sclerosis. **Ann Rheum Dis.** 2024

2 Kvacskay P, Merkt W. CD19.CAR-T cells versus Obinutuzumab-Who will win the race on deep B cell depletion in systemic autoimmunity? **Rheumatology (Oxford).** 2024

ET.15

Elevated STAT1 levels by T and B cells but unaltered B cell distribution in asymptomatic anti-SSA positive women at-risk for congenital heart block

Jacob Casimir Ritter^{1,2}, Franziska Szelinski^{1,2}, Arman Aue^{2,3}, Ana-Luisa Stefanski^{1,2}, Eva V. Schrezenmeier^{2,3}, Andreia Lino², Thomas Dörner^{1,2}

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

²Deutsches Rheumaforschungszentrum (DRFZ), Berlin, Germany

³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Nephrologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany

Einleitung:

The presence of anti-SSA autoantibodies and type I interferon (IFN) are risk factors for the development of autoimmune congenital heart block (CHB) (1, 2). While the effects have been documented in women diagnosed with Sjögren's disease (SjD), the implications for asymptomatic women who harbor these antibodies (at-risk) remain less understood. Thus, there exists a necessity for a deeper understanding of potential IFN consequences and B cell abnormalities among those at-risk women.

Methoden:

Peripheral blood samples were obtained and permeabilized from anti-SSA+ healthy women (at-risk) (n=7, including three pregnancies with CHB), SjD patients (n=11) and healthy donors (HD) (n=21) for intracellular staining. T and B cell subsets were identified together with a comprehensive analysis of IFN signaling molecules using flow cytometry. Immune cell frequencies, signaling molecules and clinical data were subjected to statistical analyses.

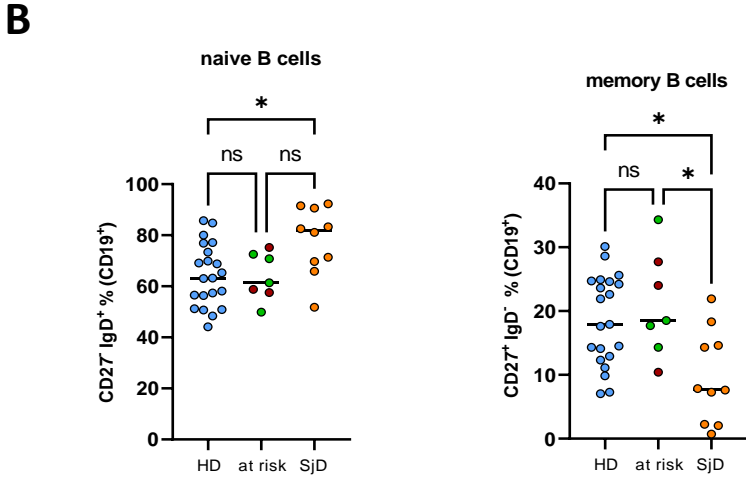
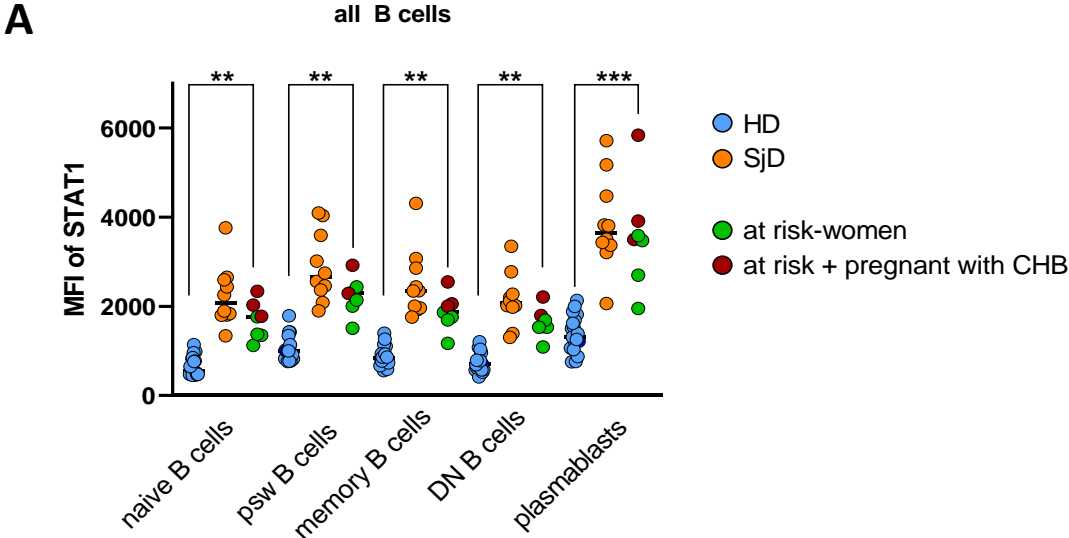
Ergebnisse:

The at-risk group for CHB exhibited elevated Siglec-1 (CD169) levels, an IFN signature marker expressed by CD14⁺ monocytes, compared to healthy donors but similar to those found in SjD patients. Importantly, STAT1 levels among all B cell subsets including naïve (CD27⁺IgD⁺), pre-switched (CD27⁺IgD⁻), switched-memory (CD27⁻IgD⁻), double negative (CD27⁻IgD⁺) B cells and in particular by plasmablasts (CD20^{low}CD27⁺⁺) were elevated in the at-risk group compared to HD (Fig. **A**). Importantly, STAT1 and IRF9 levels were elevated in CD4⁺ and CD8⁺ T cells in at-risk women compared to HD. There were no differences of STAT1, IRF9 levels among at-risk patients compared to patients with SjD. Noteworthy, at-risk women presented with similar T and B cell frequencies as those in HD, while SjD patients exhibited an increase in naïve B cells and diminished memory B cell frequencies (Fig. **B**).

Finally, there was a correlation between STAT1 and Siglec-1 (CD169) expression, especially in plasmablasts in the at-risk group.

Schlussfolgerung:

Our data suggest increased transcriptional activity of type I IFN signaling molecules in T and B cell subsets among at-risk women and SjD patients producing anti-SSA antibodies. The molecular similarities between the at-risk lacking overt disease and the SjD cohorts (IFN and anti-SS-A signature) underscore the necessity for additional mechanistic studies on how increased type I IFN and B cell abnormalities translate into clinical disease.



Quellenangaben:

1. Lisney AR, Szelinski F, Reiter K, Burmester GR, Rose T, Dörner T. High maternal expression of SIGLEC1 on monocytes as a surrogate marker of a type I interferon signature is a risk factor for the development of autoimmune congenital heart block. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1476-80.
2. Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(5):301-12.

Offenlegungserklärung:

Kein Interessenkonflikt.

ET.16

The role of the interleukin (IL)-7/IL-7 receptor pathway in adult rheumatoid and juvenile idiopathic arthritis

Tobias Schwarz¹, Giovanni Almanzar¹, Angelika Mutterer¹, Sebastian Völkl¹, Boris Hügler², Johannes-Peter Haas², Thomas Meyer³, Christoph Pensko³, Martin Feuchtenberger⁴, Marc Schmalzing⁵, Martina Prelog¹

¹University Hospital Wuerzburg, Department of Pediatrics, Pediatric Rheumatology and Special Immunology, Wuerzburg, Germany

²German Center for Pediatric and Adolescent Rheumatology, Garmisch-Partenkirchen, Germany

³University Hospital Wuerzburg, Department of General, Visceral, Transplant, Vascular and Pediatric Surgery, Division of Pediatric Surgery, Wuerzburg, Germany

⁴MVZ MED|BAYERN OST, Burghausen, Germany

⁵University Hospital Wuerzburg, Department of Internal Medicine II, Rheumatology/Clinical Immunology, Wuerzburg, Germany

Background:

Interleukin-7 (IL-7) is required for survival and homeostatic proliferation of peripheral naive and memory T-cells expressing the IL-7 receptor-alpha-chain (CD127). Furthermore, an involvement of the IL-7/IL-7 Receptor (IL-7R) pathway in T-cell-dependent autoimmunity has been demonstrated in mouse models and diseases like multiple sclerosis and diabetes mellitus. This study aims to investigate the functional role of the IL-7/IL-7R pathway in T-cell homeostasis and T-cell-receptor activation in patients with rheumatoid arthritis (RA) or juvenile idiopathic arthritis (JIA).

Methods:

In this cross-sectional study, peripheral lymphocytes and serum samples were obtained from 36 patients with rheumatoid factor negative JIA, 24 juvenile healthy controls (jHC), 40 adults with seropositive RA, and 20 adult HC (aHC). Serum IL-7 concentrations were determined by ELISA. The proportions of CD127+ and activated CD25+ T-cells, as well as their proliferation, were assessed by flow-cytometry in untreated lymphocytes and following in vitro stimulation with recombinant human IL-7 (rhIL-7) for 6 days.

Results:

IL-7 concentrations were significantly elevated in RA (median 47.0 pg/ml), compared to aHC (3.8 pg/ml, $p < 0.01$), whereas IL-7 was not elevated in JIA (7.3 pg/ml, jHC 8.9 pg/ml). The proportion of CD4+ T-cells expressing CD127, however, was significantly reduced in RA (median 53.2%) compared to

aHC (73.8%, $p < 0.001$). This reduced expression of CD127 was dependent on disease activity (Inactive disease 58.4%, active disease 50.1%, $p < 0.01$). In contrast to RA, JIA presented with an increased proportion of CD127+CD4+ T-cells (67.0%, JHC 53.1%, $p < 0.001$), without any dependence on disease activity. Following stimulation with rhIL-7, CD127 was almost completely down-regulated in all cohorts. Whereas the rhIL-7 induced T-cell proliferation correlated with the native expression of CD127, the up-regulation of CD25 upon rhIL-7 was significantly lower within both rheumatic disease groups, compared to their respective HCs.

Conclusion:

In RA, an increased disease-associated apoptotic loss of T-cells, which is described in the literature, presumably induces the elevated secretion of IL-7, which in turn causes the disease activity-associated downregulation of CD127. Future investigations may elucidate the interplay of IL-7 and T-cell-receptor stimulation in RA and JIA, resulting in the proliferation of autoreactive T-cells, and may identify IL-7 as a possible target for immunomodulatory therapy.

ET.17

Elevated maternal soluble checkpoint molecules predict autoimmune congenital heart block

Ana-Luisa Stefanski¹¹², Hector Rincon-Arevalo¹¹²¹³¹⁴, Nadja Nomovi⁵¹⁶, Arman Aue³, Jacob Casimir Ritter¹¹², Annika Glenzer¹¹², Franziska Szelinski¹¹², Eva V. Schrezenmeier²¹³, Andreia Lino², Thomas Dörner¹¹²

¹Charité- Universitätsmedizin Berlin, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Germany

²Deutsches Rheumaforschungszentrum (DRFZ), Berlin, Germany

³Charité- Universitätsmedizin Berlin, Department of Nephrology and Intensive Medical Care, Berlin, Germany

⁴Universidad de Antioquia UdeA, Grupo de Inmunología Celular e Inmunogenética, Facultad de Medicina, Instituto de Investigaciones Médicas, Medellin, Colombia

⁵Ernst von Bergmann Clinic, Department of Obstetrics, Potsdam, Germany

⁶Charité- Universitätsmedizin Berlin, Department of Obstetrics, Berlin, Germany

Einleitung:

Type I interferon signature is a known risk factor for the development of autoimmune congenital heart block (CHB) after exposure to maternal anti-Ro/La autoantibodies (1). However, only about 2% of children born to mothers with the respective antibodies are affected, indicating that further risk factors exist, which are not yet fully understood. Recent findings suggest a significant involvement of immune checkpoint molecules (CPM) in the induction of feto-maternal tolerance in healthy pregnancy (2). This study aims to evaluate maternal levels of soluble checkpoint molecules in CHB affected and at-risk mothers positive for anti-Ro/SS-A +/- anti-La/SS-B autoantibodies.

Methoden:

We analyzed plasma samples, clinical data and serological parameters from 12 pregnant women with CHB pregnancy, 23 with antibodies against Ro/SS-A +/- La/SS-B without a CHB complication (at-risk) and 15 healthy pregnant women without respective autoantibodies as controls (healthy donors, HD), who presented in our outpatient clinic during the last 5 years. Plasma levels of various CPM were assessed via a bead-based multiplex immunoassay, including sCD86, s4-1BB, sCD25, sCD27, sCTLA-4, sPD-1, sPD-L1, sPD-L2, sTim-3, sLAG-3 and sGal-9. Expression of SIGLEC-1 on CD14+ monocytes as surrogate for type I IFN signature was also measured.

Ergebnisse:

Mothers of CHB affected children had significantly higher circulating levels of sPD-L1, sCD86 and s4-1BB compared to the at-risk patient group and healthy pregnancies (Fig. 1A). We found no correlations between sPD-L1, s4-1BB and CD86 with Siglec-1 expression on monocytes. Moreover, higher levels of sPD-L1 and sCD86 could differentiate between pregnancies at-risk with high type I IFN signature and CHB pregnancies (Fig. 1B). While sPD-L1 levels significantly declined postpartum, s4-1BB and sCD86 values persisted at a high level after delivery (Fig. 1C).

Schlussfolgerung:

This study identified elevated maternal sPD-L1, sCD86 and s4-1BB as potential CHB risk biomarkers in addition to IFN signature. While sCD86 and s4-1BB seem to reflect the inflammatory environment independent of the pregnancy, the decrease in sPD-L1 postpartum suggests elevated modulatory effects by the PD-1/PD-L1 axis on feto-maternal tolerance in mothers with CHB offspring.

Quellenangaben:

1. Lisney AR, Szelinski F, Reiter K, Burmester GR, Rose T, Dörner T. High maternal expression of SIGLEC1 on monocytes as a surrogate marker of a type I interferon signature is a risk factor for the development of autoimmune congenital heart block. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(8):1476-80.
2. Okuyama M, Mezawa H, Kawai T, Urashima M. Elevated Soluble PD-L1 in Pregnant Women's Serum Suppresses the Immune Reaction. *Frontiers in Immunology.* 2019;10(86).

Offenlegungserklärung:

no disclosures for this topic.

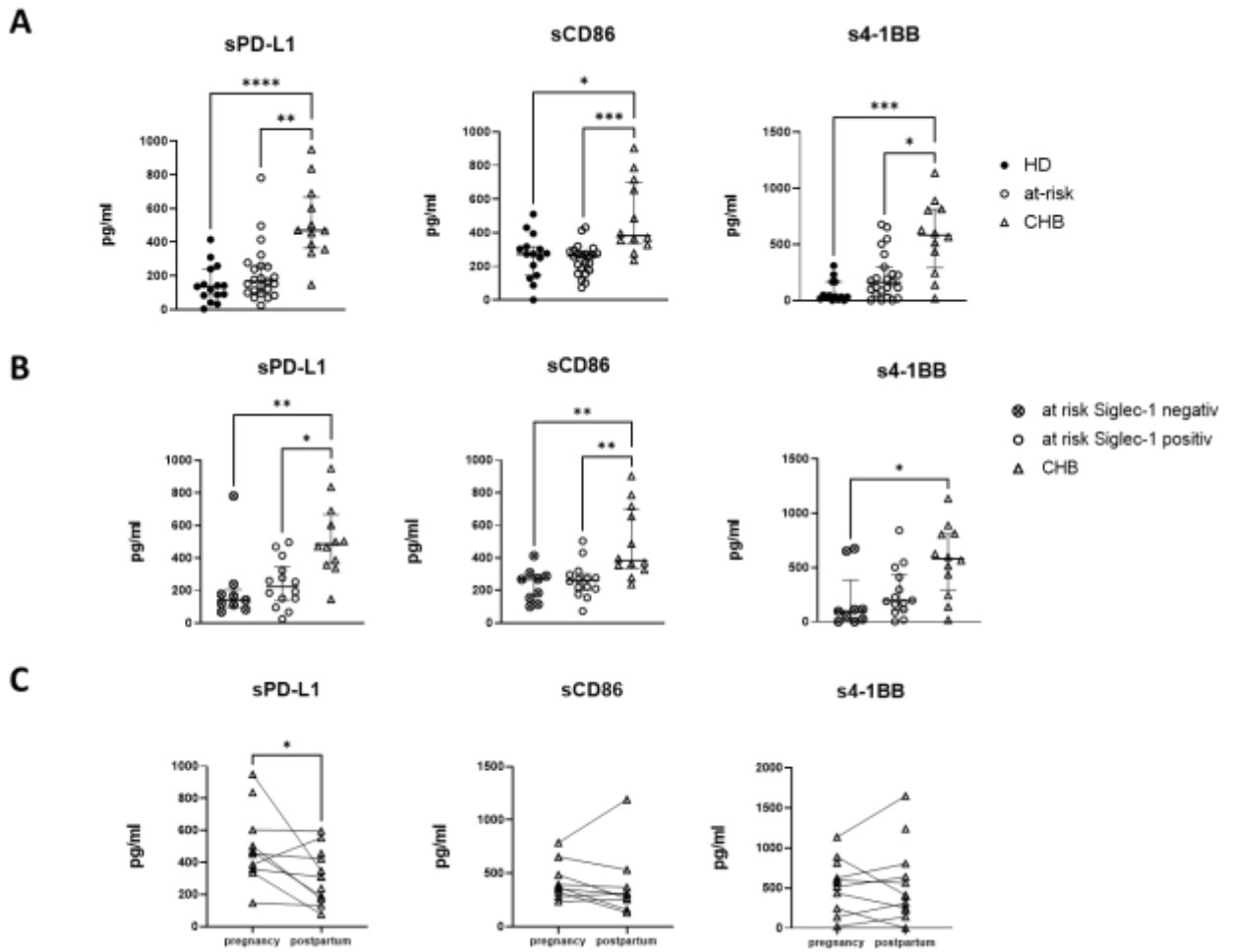


Fig. 1 Circulating levels of sPD-L1, sCD86 and s4-1BB are higher in pregnant mothers with CHB compared with at-risk and healthy pregnancies (A). sPD-L1 and sCD86 levels can differentiate between CHB and at-risk pregnancy with elevated interferon signature (B). Persistent sCD86 and s4-1BB values but declined sPD-L1 postpartum in CHB (C). * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$.

ET.18

JIA T cells dispose mechanism to keep ferroptosis in check.

Christopher Neullens¹, Sudheendra Hebbar Subramanyam¹, Jorg van Loosdregt², Bas Vastert², Kim Ohl¹, Klaus Tenbrock¹

¹Translational Pediatric Rheumatology and Immunology, Aachen, Germany

²Pediatric Rheumatology, Utrecht, Niederlande

Einleitung:

Ferroptosis has recently been identified as a novel type of regulated cell death that is driven by lipid peroxidation. Cells have evolved various defense mechanisms to detoxify these toxic lipid peroxides. Especially T cells established a fine-tuned redox-balance as reactive oxygen species are required to activate T cells, while too high amounts are deleterious for their function. We hypothesized that T cells in inflamed tissue have significantly increased needs in antioxidant defense and therefore are much more dependent on mechanism to counteract ferroptosis. The central role of inflammatory T cells in Juvenile idiopathic arthritis (JIA) is undoubtable. We therefore analyzed this mechanism in CD4+ T cells from peripheral blood and from inflamed joints of these patients.

Methoden:

Ferroptosis and ferroptosis-relevant proteins were analyzed in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) and synovial fluid mononuclear cells (SFMC) by flow cytometry. In vitro T cell stimulation assays were performed for metabolic and functional studies.

Ergebnisse:

We could prove that Ferroptosis in CD4+ T cells is regulated by the canonical SLC7A11/Cysteine/Glutathione pathway. Sulfasalazine (SAS), which is currently used for treatment of inflammatory bowel disease and enthesitis-associated arthritis, is a SCL7A11 and Cysteine uptake inhibitor. Despite of its long-lasting therapeutic use, the immune-modulating effects are not clear. Interestingly, inhibition of SLC7A11 by SAS not only induced ferroptosis in CD4+ T cells but also dampened their proinflammatory function (IFN-g and IL-17 production), while regulatory T cell expression was enhanced. Moreover, JIA CD4+ T cells reveal a higher SLC7A11 expression and higher cystine uptake compared to peripheral blood T cells. Our data thereby suggest that JIA T cells dispose mechanism to keep ferroptosis in check, which uncovers a new Achilles heel to treat exaggerated CD4+ T cell responses in JIA.

ET.19

Cell free mitochondrial DNA as a biomarker in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis

Stavros Giaglis¹, Natalie Frede², Marta Rizzi², Jens Thiel², Diego Kyburz³, Ulrich Walker³, Nils Venhoff²

¹University Hospital Basel, Laboratory for Experimental Rheumatology, Department of Biomedicine, Basel, Schweiz

²Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg im Breisgau, Germany

³Unispital Basel, Rheumatologie, Basel, Schweiz

Einleitung:

The activation of neutrophils via anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA), degranulation and formation of extracellular traps (NETs) are central processes in the pathogenesis of ANCA-associated vasculitis. As a result of increased NETosis, increased cell-free DNA, in particular mitochondrial DNA, was observed in the plasma of these patients (1, 2). In contrast to granulomatosis with polyangiitis (GPA) and microscopic polyangiitis (MPA), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is driven by eosinophils and almost 70% of patients are ANCA negative. The aim of the study was to investigate circulating cell-free DNA as a potential biomarker in patients with EGPA compared to GPA and MPA patients and healthy controls.

Methoden:

Total DNA was isolated from platelet-free plasma samples from patients with EGPA, GPA or MPA and healthy donors (HD). Copy numbers were quantified by qPCR for mitochondrial (mt) DNA (ATP-6 gene) and nuclear (n) DNA (GAPDH gene).

Ergebnisse:

30 EGPA patients (mean age 56.8 ± 13.3 years, mean BVAS 1.73 ± 5.13 , 13.33% ANCA positive (4/30)), 80 GPA patients (mean age 62.4 ± 15.1 years, mean BVAS 1.79 ± 4.86), 21 MPA patients (66.0 ± 9.72 years, mean BVAS 2.14 ± 5.14) and 128 HD (48.4 ± 15.3) were analyzed. Compared to HD, median total cell free DNA was 1.5-fold higher in EGPA ($p=0.0291$, Mann-Whitney test) and was comparable to values in GPA and MPA patients (Figure 1A). Especially mtDNA levels were significantly increased in EGPA (1.36×10^8 copies/ml plasma, 95% CI: 6.95×10^7 to 2.02×10^8) compared to HD (7.8×10^6 copies/ml plasma, 95% CI: 6.70×10^6 to 8.94×10^6 , $p < 0.0001$) (Figure 1C). The amount of circulating mtDNA in EGPA was similar to that in patients with GPA or MPA. The nDNA concentrations in plasma did not differ between EGPA (6.61×10^6 copies/ml plasma, 95% CI: 4.08×10^6 to 9.15×10^6), GPA (8.38×10^6 copies/ml

plasma, 95% CI: 5.1×10^6 to 11.65×10^6), MPA (2.28×10^7 copies/ml plasma, 95% CI: -9.73×10^6 to 5.53×10^7) and HD (6.55×10^6 copies/ml plasma, 95% CI: 2.66×10^6 to 10.44×10^6). MtDNA levels correlated significantly with nuclear DNA levels in peripheral blood ($p < 0.001$). In a linear regression model, pulmonary involvement, BVAS score and cell-free DNA levels significantly predicted mtDNA levels in EGPA/GPA/MPA patients ($p < 0.001$, respectively $p = 0.031$ and $p = 0.037$). Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis showed that a cut-off value of 1.50×10^7 mtDNA copy numbers differentiated between EGPA and HD with 86.67% sensitivity, 86.72% specificity and an AUC of 0.95 (Figure 2 C). In this cohort, only 4 patients had active EGPA with elevated CRP, eosinophils and BVAS at the time of analysis. MtDNA levels were increased but not significantly higher than in patients with inactive disease. There were no significant differences between ANCA positive (4/30) vs. ANCA negative EGPA patients regarding cell-free DNA levels.

Schlussfolgerung:

The quantification of cell free mtDNA, but not nDNA copy numbers allows a differentiation between healthy donors and patients with EGPA. There were no significant differences to the patients with GPA or MPA, although the latter were much more frequently ANCA positive and were presumably more strongly driven by neutrophils than EGPA. Future studies should include more patients with active disease and follow-up visits.

Quellenangaben:

1. Giaglis S, et al. Mitochondrial DNA: a novel indicator of active inflammation in ANCA-associated vasculitides. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Aug 1;62(8):2930-2937. doi:10.1093/rheumatology/kead015. PMID: 36645235; PMCID: PMC10393440.
2. Hashimoto T, et al. Increased Circulating Cell-Free DNA in Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis: Implications for Eosinophil Extracellular Traps and Immunothrombosis. *Front Immunol*. 2022 Jan 12;12:801897. doi: 10.3389/fimmu.2021.801897. PMID: 35095884; PMCID: PMC8790570.

Offenlegungserklärung:

UW is coinventor of patents owned by Freiburg University; NV is coinventor of patents owned by Freiburg University. Some parts of this work have already been published (1). This abstract was also submitted for the EULAR congress 2024 in Vienna.

Figure 1. Total cfDNA in ng/ μ l (A), and copies of nuclear DNA (B) and mitochondrial DNA (C) in plasma of patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), in comparison to healthy donors (HD), and patients with granulomatosis with polyangiitis (GPA), or microscopic polyangiitis (MPA)

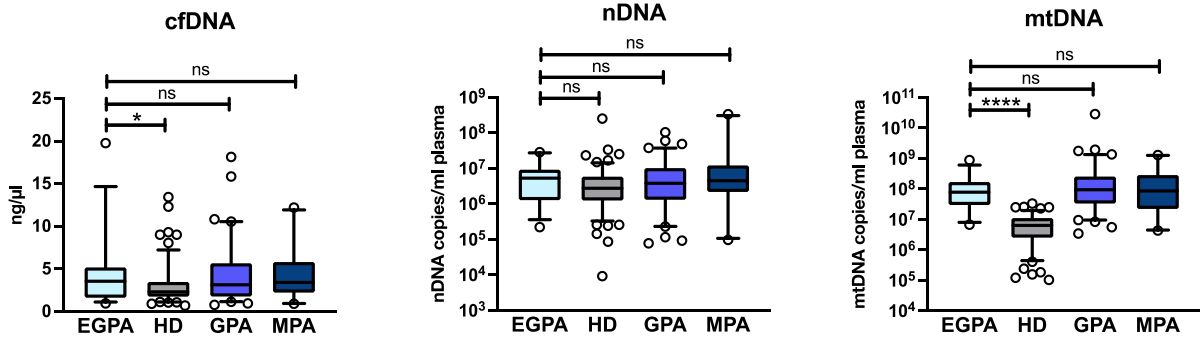
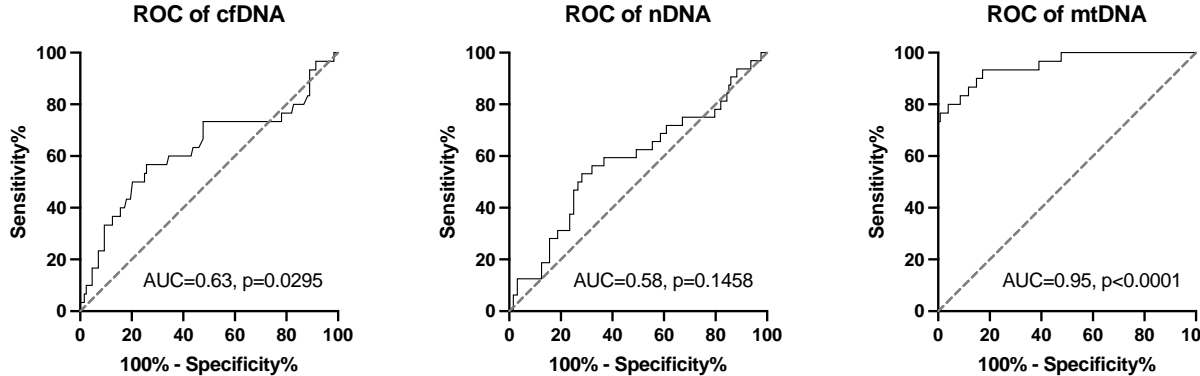


Figure 2: Receiver operating characteristic curve (ROC) analysis of total cfDNA (A), nDNA (B) and mtDNA (C) in patients with EGPA.



ET.20

Transcriptome analysis shows immunological plasticity and heterogeneity in pustular psoriasis (GPP, PPP) – new opportunities for personalized therapy

Esther Tiessen¹, Pallab Maity², Veronika Hall¹, Lilly Maile², Karin Scharffetter-Kochanek², Johannes Martin Weiss¹

¹Universitätsklinikum Ulm, ZPMi / Klinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, Germany

²Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Dermatologie und Allergologie, Ulm, Germany

Einleitung:

Psoriasis is a major risk factor regarding the development of spondyloarthritis. The most common type is Psoriasis vulgaris which is understood to be driven mainly by increased Interleukin (IL) 23 and 17 levels. However, there are rare, pustular forms of psoriasis in which neutrophils play a dominant role: The potentially life-threatening Generalized pustular psoriasis (GPP), Palmoplantar psoriasis (PPP) and Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau (ACH) which merely affects fingers and toes.

Treatment of these conditions with the established psoriasis armamentarium of immunomodulating therapies is more or less a trial-and-error game because pathophysiology of these entities has not been decoded properly yet.

Methoden:

Focusing on differential transcriptomic differences in GPP vs. PPP bulk RNA sequencing of affected skin and healthy skin of 3 GPP and 3 PPP patients was performed and results were compared to each other and to matching healthy skin samples.

Ergebnisse:

PCA (Principal Component Analysis) showed 3 distinct clusters of differential gene expression profiles (lesional GPP, lesional PPP and unaffected skin). Detailed analysis of heatmaps confirmed the expected up-regulation of IL 17, IL 23 and IL 36 pathway related genes, especially in GPP. The latter has been highlighted recently in the pivotal study of Spesolimab (anti-IL-36R mAb) indicated for acute flares of GPP. Surprisingly, IL 1 signaling in PPP was lower than in healthy controls. In PPP-patients the above immune signatures, although differentially regulated, struck with a notable heterogeneity. Unexpectedly, in GPP a marked atopic milieu with an upregulated Th2 profile was detected.

Schlussfolgerung:

From a translational point of view these findings explain the unsatisfying results of classical psoriasis bDMARD therapies in pustular psoriasis.

As the number of patients of this study is small further research is required to get clearer insights of pustular psoriasis to make personalized medicine in clinical immunology more likely.

Quellenangaben:

1 Bachelez H, Barker J, Burden AD, et al. Generalized pustular psoriasis is a disease distinct from psoriasis vulgaris: evidence and expert opinion. *Exp rev of Clin Immunol* 2022; 18(10):1033-1047

2 Baum P, Visvanathan S, Garcet S, et al. Pustular Psoriasis: Molecular pathways and effects of spesolimab in generalized pustular psoriasis. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 149(4):1402-1412

3 Bissonnette R, Fuentes-Duculan J, Mashiko S, et al. Palmoplantar pustular psoriasis (PPPP) is characterized by activation of the IL-17A pathway. *J Derm Sci* 2017; 85:20-26

4 Marrakchi S, Puig L. Pathophysiology of Generalized Pustular Psoriasis. *Am J Clin Derm* 2022; 23:13-19

5 Mc Cluskey D, Benzian-Olsson N, Mahil SK, et al. Single-cell analysis implicates Th17-to-Th2 cell plasticity in the pathogenesis of palmoplantar pustulosis. *J Allergy Clin Immunol* 2022; 150(4):882-893

Offenlegungserklärung:

This work was supported by funds from the state of Baden Wuerttemberg within the Centers for Personalized Medicine

ET declares no underlying conflicts of interests concerning this publication.

ET.21

Metabolische Signatur und systemische Zytokinproduktion als Biomarker in einem Vorhersagemodell für das Outcome von rheumatischen Immune-related adverse events in Patienten mit Nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom

Julia Will¹, Margarida Souto-Carneiro¹, Junyan Lu², Rui Carvalho³, Jürgen Graf⁴, Petros Christopoulos^{5,6,7}, Hanns-Martin Lorenz¹, Karolina Gente¹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Innere Medizin V - Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie, Heidelberg, Germany

²Universität Heidelberg, Computational Omics and Precision Oncology, Heidelberg, Germany

³University of Coimbra, Department of Life Sciences, Faculty of Science and Technology, Coimbra, Portugal

⁴Universität Heidelberg, Institut für Organische Chemie, Heidelberg, Germany

⁵Universitätsklinikum Heidelberg, Klinik für Thoraxonkologie, Thoraxklinik, Heidelberg, Germany

⁶Universitätsklinikum Heidelberg, National Center for Tumor Diseases (NCT), Heidelberg, Germany

⁷Deutschen Zentrums für Lungenforschung, Translational Lung Research Center Heidelberg (TLRC-H), Heidelberg, Germany

Einleitung:

Immun-Checkpoint-Inhibitoren (ICI) haben die Prognose des metastasierten, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms (NSCLC) signifikant verbessert. Die assoziierten immunvermittelten Nebenwirkungen (sog. Immune-related adverse events (irAEs)) sind jedoch häufig limitierend für die weitere ICI-Behandlung. Während die meisten irAEs nach kurzzeitiger Glukokortikoid-Therapie abklingen, neigen rheumatische irAEs zu einem chronischen, therapiebedürftigen Verlauf mit wiederholten Schüben. Bislang fehlen im Klinikalltag jedoch geeignete Biomarker für die frühzeitige Identifikation von Patienten mit einem hohen Risiko für die Entwicklung und Chronifizierung eines rheumatischen irAEs mit (langfristigem) Therapiebedarf.

Methoden:

Serumproben ICI-behandelter NSCLC-Patienten (mit rheumatischem irAE (n=17), mit irAE an einem anderen Organsystem (n=19), ohne Auftreten jeglicher irAEs (n=19)) wurden zu zwei Zeitpunkten untersucht. Die metabolische und lipidomische Signatur, sowie die IL-1-beta/IL-17-assoziierten Zytokinprofile wurden vor ICI-Einleitung (Baseline) und beim Auftreten des irAE bzw. zum Risikozeitpunkt im Mittel 110,7 Tage nach Therapieeinleitung (Follow-up) analysiert. Die Daten wurden mit Kontrollgruppen von klassischen rheumatischen Erkrankungen (n=20) sowie Gesunden (n=40) verglichen. Die NMR Spektren wurden mit einem 700-MHz-Bruker-NMR-Spektrometer generiert, die Zytokinprofile mit einem Bead-basierten Immunoassay erfasst. Ergänzend wurden retro- und prospektiv relevante rheumatologische und onkologische Parameter analysiert. Mittels einer Multi-

Omics Analyse mit Hauptkomponentenanalyse wurden erste Unterschiede zwischen den Gruppen identifiziert.

Ergebnisse:

In der Hauptkomponentenanalyse konnten die drei NSCLC-Untergruppen zu beiden Zeitpunkten durch signifikante Unterschiede in den Zytokin- und Metabolitkonzentrationen unterschieden werden. Zusätzlich unterschieden sich die Zytokin- und Metabolomprofile der Patienten mit rheumatischem irAE zum Follow-Up Zeitpunkt teils signifikant von den Profilen der Patienten mit klassischen rheumatischen Erkrankungen. Hierbei kristallisierten sich zwei Subgruppen heraus, von denen die eine vergleichbare Profile mit denen bei klassischen rheumatischen Erkrankungen aufwies. Entgegen der klinisch und laborchemisch häufig beobachteten überschießenden Inflammation bei rheumatischen irAEs waren die Zytokinkonzentrationen, mitunter IL-33, IL-17A und TNF- α in der zweiten Subgruppe zumeist niedriger als in der rheumatischen Kontrollgruppe.

Schlussfolgerung:

Zusammenfassend konnten in der vorläufigen Analyse einige vielversprechende Biomarker für eine frühe Identifikation von Risikopatienten unter ICI-Therapie identifiziert werden. Inwieweit die Aufspaltung der rheumatischen irAEs in zwei Subgruppen mit den klinischen Verläufen (zeitlich limitiert versus chronisch therapiebedürftig) korreliert wird derzeit prospektiv ausgewertet. Die Ergebnisse werden zudem in einer zweiten Krebsentität validiert.

Offenlegungserklärung:

Julia Will: None declared. Karolina Gente: Grant/research support for irAE-related issues within the MalheuR Project from: Medical faculty and Foundations commission of University of Heidelberg, Pfizer, Novartis. Consultancy, speaker fees and/or travel reimbursements related to irAEs, but without influence on the manuscript content: Abbvie, BMS, Gilead/Galapagos, Janssen, Lilly, MSD, Sandoz, UCB, Viatrix; unrelated to manuscript topic: Rheumaliga Baden-Württemberg e.V., Medac, Mundipharma, Pfizer, Roche. Junyan Lu: None declared. Rui Carvalho: None declared, Jürgen Graf: None declared. Petros Christopoulos: research funding from AstraZeneca, Amgen, Boehringer Ingelheim, Merck, Novartis, Roche, and Takeda, speaker's honoraria from AstraZeneca, Gilead, Janssen, Novartis, Roche, Pfizer, Thermo Fisher, Takeda, support for attending meetings from AstraZeneca, Eli Lilly, Daiichi Sankyo, Janssen, Gilead, Novartis, Pfizer, Takeda, and personal fees for participating to advisory boards from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chugai, Pfizer, Novartis, MSD, Takeda and Roche, all outside the submitted work. Hanns-Martin Lorenz received grants for research projects or participation at scientific conferences or honoraria for talks or advise or support for scientific meetings from Abbvie, Astra-Zeneca, Actelion, Alexion, Amgen, Bayer Vital, Baxter, Biogen, Boehringer Ingelheim, BMS, Celgene, Celltrion, Chugai, Fresenius, Galapagos, Genzyme, GSK, Gilead, Hexal, Janssen-Cilag, Lilly, Medac, MSD, Mundipharm, Mylan, Nordic, Novartis, octapharm, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi, Shire, SOBI, Stada, Takeda, Thermo Fisher, UCB, Vifor. Margarida Souto-Carneiro: None declared

Superb microvascular imaging versus conventional power doppler ultrasound in scoring knee synovitis in juvenile idiopathic arthritis

Daniel Windschall^{1,2}, Faekah Gohar¹

¹St. Josef-Stift Sendenhorst, Paediatric Rheumatology, Sendenhorst, Germany

²Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Medical Faculty, Halle (Saale), Germany

Einleitung:

Superb Microvascular Imaging (SMI) is a novel ultrasound (US) doppler technology that expands the visible range of low microvascular blood flow improving the sensitivity of US for joint inflammation compared to conventional power Doppler (CPD). Limited studies have been published comparing SMI with CPD in Juvenile idiopathic arthritis (JIA). We aimed to investigate the sensitivity of SMI vs CPD in the US-evaluation of synovial inflammation in patients with JIA.

Methoden:

JIA patients with clinically determined knee synovitis were investigated using B-Mode (BM), SMI and CPD. US and probe settings were standardised and six standard views analysed per knee joint: suprapatellar longitudinal and transverse, parapatellar medial and lateral and longitudinal medial and lateral. A semi-quantitative grading scale from 0 (no blood flow signal within the synovial membrane) to 3 (blood flow signal in more than one-half of the synovial membrane) as defined by OMERACT was used to grade the SMI and CPD signals in each individual image. BM for each image was also graded 0-3, depending on the extent of synovial effusion or synovial hypertrophy. The highest individual BM, CPD and SMI grade per knee were taken for calculation of the novel Musculoskeletal Ultrasound Sum Score ('MUSS', maximum score 6), calculated as the single highest BM grade per knee + the single highest CPD or SMI grade per knee.

Ergebnisse:

15 knees with clinical synovitis were analysed with US. In total 18 images per patient were reviewed (in total 90 images per BM, CPD and SMI method). The mean BM grade was 1.9, CPD mean was 0.3 and SMI mean 1.1 when analysing all scans (CPD vs SMI, $p < 0.01$). Using the highest score/knee, the mean MUSS using SMI+BM (mean 4.7, range 4-6) was significantly higher than when calculated using CPD (mean 3.3, range 2-5), $p < 0.01$.

| Patient No. | Highest single BM grading | Highest single CPD grading | Highest single SMI grading | MUSS (0-6) using CPD | MUSS (0-6) using SMI |
|-------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|
| 1 | 2 | 0 | 2 | 2 | 4 |
| 2 | 2 | 2 | 2 | 4 | 4 |
| 3 | 2 | 0 | 2 | 2 | 4 |
| 4 | 2 | 0 | 2 | 2 | 4 |
| 5 | 2 | 1 | 1 | 3 | 3 |
| 6 | 3 | 1 | 3 | 4 | 6 |
| 7 | 3 | 1 | 2 | 4 | 5 |
| 8 | 2 | 0 | 3 | 2 | 5 |
| 9 | 3 | 1 | 2 | 4 | 5 |
| 10 | 3 | 2 | 3 | 5 | 6 |
| 11 | 3 | 1 | 2 | 4 | 5 |
| 12 | 3 | 2 | 3 | 5 | 6 |
| 13 | 2 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14 | 2 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15 | 3 | 0 | 2 | 3 | 5 |
| Mean | 2.5 | 0.9 | 2.2 | 3.3 | 4.7 |

Schlussfolgerung:

SMI was more sensitive than CPD for the detection of synovial hypervascularity in knees with synovitis. SMI could therefore represent a more precise imaging tool for diagnosing and monitoring intrasynovial hypervascularization, which could play a role in treat-to-target.

Phosphomevalonate kinase deficiency expands the genetic spectrum of systemic autoinflammatory diseases

Juergen Brunner^{1,2}, Jakob Berner³, Cheryl van de Wetering³, Raul Jimenez Heredia³, Christina Rashkova³, Sacha Ferdinandusse⁴, Janet Koster⁴, Johannes Weiss¹, Alexandra Frohne³, Sarah Giuliani³, Hans R. Waterham⁴, Irinka Castanon³, Kaan Boztug^{3,5,6}

¹Department Kinder- und Jugendheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck

²Danube Private University, Krems, Austria

³Anna Children's Cancer Research Institute (CCRI), Vienna, Wien, Austria

⁴Amsterdam UMC location University of Amsterdam, Department of Clinical Chemistry, Laboratory Genetic Metabolic Diseases, Amsterdam Gastroenterology Endocrinology Metabolism, Amsterdam, Amsterdam, Niederlande

⁵St. Anna Children's Hospital, Department of Pediatrics and Adolescent Medicine, Medical University of Vienna, Wien, Austria

⁶Ludwig Boltzmann Institute for Rare and Undiagnosed Diseases, Vienna, Wien, Austria

Einleitung:

In the isoprenoid biosynthesis pathway, mevalonate is phosphorylated in 2 subsequent enzyme steps by MVK and PMVK to generate mevalonate pyrophosphate that is further metabolized to produce sterol and nonsterol isoprenoids. Biallelic pathogenic variants in MVK result in the autoinflammatory metabolic disorder MVK deficiency. So far, however, no patients with proven PMVK deficiency due to biallelic pathogenic variants in PMVK have been reported. This study reports the first patient with functionally confirmed PMVK deficiency, including the clinical, biochemical, and immunological consequences of a homozygous missense variant in PMVK.

Methoden:

The investigators performed whole-exome sequencing and functional studies in cells from a patient who, on clinical and immunological evaluation, was suspected of an autoinflammatory disease.

Ergebnisse:

The investigators identified a homozygous PMVK p.Val131Ala (NM_006556.4: c.392T>C) missense variant in the index patient. Pathogenicity was supported by genetic algorithms and modeling analysis and confirmed in patient cells that revealed markedly reduced PMVK enzyme activity due to a virtually complete absence of PMVK protein. Clinically, the patient showed various similarities as well as distinct features compared to patients with MVK deficiency and responded well to therapeutic IL-1 inhibition.

Schlussfolgerung:

This study reported the first patient with proven PMVK deficiency due to a homozygous missense variant in PMVK, leading to an autoinflammatory disease. PMVK deficiency expands the genetic spectrum of systemic autoinflammatory diseases, characterized by recurrent fevers, arthritis, and cytopenia and thus should be included in the differential diagnosis and genetic testing for systemic autoinflammatory diseases.

Quellenangaben:

J Allergy Clin Immunol 2023;152:1025-31

Veränderungen in der Alltagsaktivität durch ein individualisiertes, bild- und videogestütztes Bewegungsprogramm für junge Rheumapatienten

Nadja Baumeister^{1,2}, Matthias Hartmann², Josephine Gizik^{1,2}, Daniel Sahn², Florian Milatz³, Jens Klotsche³, Johannes-Peter Haas², Ansgar Schwirtz¹

¹Technische Universität München, TUM School of Medicine and Health, Department Health and Sport Sciences, Professur für Biomechanik im Sport, München, Germany

²Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen, Garmisch-Partenkirchen, Germany

³Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Programmbereich Epidemiologie, Berlin, Germany

Einleitung:

Patienten mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) können oftmals körperlich im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen inaktiver sein [1]. Da die JIA schubweise auftritt, sollten Sportempfehlungen an den Erkrankungszustand angepasst sein [2]. Das in dieser Studie eingesetzte digitale Bewegungsprogramm „Aktiv mit Rheuma“ (AktiMiRh) erweitert die bestehende Sportempfehlung um Bewegungsübungen für zuhause.

Primäres Ziel der kontrolliert randomisierten Interventionsstudie war es, die körperliche Aktivität von JIA-Patienten vor und nach der Intervention (AktiMiRh) zu prüfen. Präsentiert werden Teilergebnisse.

Methoden:

Die Alltagsaktivität der eingeschlossenen JIA-Patienten (s. Tab. 1) wurde am Anfang (t0) und Ende (t1) der Interventionsphase mit einem Akzelerometer (Actigraph wGT3x-BT) objektiv erhoben. Es erfolgten statistische Vergleiche (Excel/IBM SPSS 29.0) zwischen den Untersuchungsgruppen (Interventionsgruppe (IG): AktiMiRh; Kontrollgruppe (KG): Präventives Mobilitäts Workout (PMW) [3]) und innerhalb der Gruppen an den zwei Messzeitpunkten bezüglich der Zeit in moderat bis intensiver Aktivität (MVPA).

Ergebnisse:

In der IG (n=14) erreichten an t0 78,6% und an t1 92,9% die WHO Kriterien zur körperlichen Aktivität (≥ 60 Minuten/Tag MVPA). In der KG (n=16) erfüllten an t0 75% und an t1 81,3% diese Kriterien. Die durchschnittliche Zeit in MVPA/Tag steigerte sich in der IG von 80,8 \pm 26,3 Minuten (t0) auf 82,1 \pm 15,3 Minuten (t1) (p=0,802). In der KG sank die Zeit in MVPA von 85,9 \pm 28,5 Minuten (t0) auf 74,4 \pm 23,6 Minuten (p=0,109). Die Änderung MVPA/Tag von t0 zu t1 lag in der IG bei +1,3 \pm 18,8 Minuten und bei der KG bei -11,4 \pm 22,3 Minuten (p=0,105).

Schlussfolgerung:

Insgesamt bewerteten die Patienten die Aufmachung des AktiMiRh-Programms positiv. Die Alltagsaktivität betreffend zeigte sich ein positives Ansprechen der Patienten auf das AktiMiRh-Programm, wobei der Effekt aufgrund der kleinen Probandengruppe nicht signifikant war. Die insgesamt relativ niedrigen Effekte sind damit zu erklären, dass ein Großteil der eingeschlossenen JIA-Patienten bereits zu t0 die WHO-Empfehlungen zur körperlichen Aktivität erfüllte. In Sportberatungsgesprächen sollte daher besonderer Fokus auf Patienten mit vorliegendem Bewegungsmangel gelegt werden.

Tabelle 4: Probandencharakteristik an t0. MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung.

| Probandencharakteristik an t0 | | |
|--------------------------------|------------------|------------------|
| MW ± SD | IG | KG |
| | n=14 | n=16 |
| Interventionszeitraum [Wochen] | 29,4 ± 7,1 | 26,8 ± 8,1 |
| Geschlecht (w/m) | 7w/7m | 10w/6m |
| Alter [Jahre] | 12,0 ± 4,1 | 13,2 ± 2,8 |
| Körperhöhe [m] | 1,5 ± 0,2 | 1,6 ± 0,2 |
| Gewicht [kg] | 47,0 ± 20,8 | 47,8 ± 16,4 |
| BMI [kg/m ²] | 19,2 ± 4,2 | 18,6 ± 3,9 |
| cJadas 10 | 3,3 ± 2,8 (n=10) | 2,5 ± 2,0 (n=10) |
| Erkrankungsdauer [Jahre] | 7,0 ± 3,6 | 5,5 ± 3,7 |

Quellenangaben:

- 1 Bourdier, P., et al., (2019). *Pediatr Res.* **86**(2): p. 149-156.
- 2 Hartmann, M., et al. (2018). *Zeitschrift für Rheumatologie.* 77(8):651-666.
- 3 Kreuzpointner, F., et al. (2013) *Zeitschrift für Rheumatologie.* 72(Suppl. 2): p. 84.

Offenlegungserklärung:

Finanziell unterstützt wurde die Studie von der Dr. Melitta Berkemann Stiftung.

Knötchen an den Fingern und ein bunter Strauß an Autoantikörpern – nur ein Chilblain Lupus?

Laura Buchtala¹, Frank Weller-Heinemann¹

¹Klinikum Bremen-Mitte, Kinderrheumatologie, Bremen, Germany

Einleitung:

Der Chilblain Lupus ist eine seltene kutane Form des systemischen Lupus erythematoses. Er präsentiert sich typischerweise mit papuloerythematösen Hautveränderungen, die meist an den Fingern auftreten und mit Juckreiz und/oder Schmerzen verbunden sind (1). Der Name geht auf die Ähnlichkeit mit Erfrierungen (Perniones oder Chilblains) zurück (1). ANA, anti-Ro (SS-A) oder Rheumafaktor sind in einem Teil der Fälle positiv (1).

Methoden:

Wir berichten über eine 14jährige Patientin mit schmerzhaften lividen Knötchen an den Fingern, phasenweise isoliert nur an einem Kleinfinger lokalisiert. Laborchemisch wurden multiple Autoantikörper nachgewiesen (ds-DNA-AK, c-ANCA, p-ANCA, Antiphospholipid-AK, SS-A- sowie Ku-AK), bei jedoch negativen ANA und Crithidia luciliae-AK. Die Interferonsignatur war schwach ausgeprägt. Eine Arthritis, Haut- bzw. Schleimhaut- oder Organbeteiligung bestand zu keinem Zeitpunkt. Unter einer Therapie mit Hydroxychloroquin und Steroiden waren die Antikörpertiter rückläufig, jedoch ergab sich keine eindeutige Wirkung auf die schmerzhaften Hautläsionen. In der Hautbiopsie zeigte sich ein Befund, der mit einem Chilblain Lupus vereinbar ist.

Schlussfolgerung:

Der sporadische Chilblain Lupus ist eine seltene Erkrankung, die Kinder und Jugendliche wenig betrifft (1). Bei Nachweis ungewöhnlicher Autoantikörper bei unserer Patientin ergab sich kein Hinweis auf einen SLE, eine Vaskulitis oder eine sonstige systemische Erkrankung. Eine systemische Therapie kann mit u.a. Glucocorticoiden, Hydroxychloroquin oder MTX erfolgen; eine unzureichende Wirkung systemischer Medikamente auf die Läsionen ist jedoch beschrieben (1). Eine Lokalthherapie mit Steroiden oder Calcineurininhibitoren wird empfohlen (3), letzteres wird nun bei unserer Patientin eingesetzt.

Quellenangaben:

1

Hedrich C et al., Chilblain lupus erythematosus--a review of literature. Clin Rheumatol. 2008 Aug;27(8):949-54. doi: 10.1007/s10067-008-0942-9. Epub 2008 Jun 10.

2

Patel S, Hardo F, Chilblain lupus erythematosus, BMJ Case Rep.2013 Nov 27;2013:bcr2013201165. doi: 10.1136/bcr-2013-201165.

3

S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie des kutanen Lupus erythematosus“ (AWMF-Registernummer 013-060), 2020.

Offenlegungserklärung:

Keine Interessenskonflikte

Unusual association of NOD 2 mutation

Oana Buzoianu¹, Christiane Reiser^{1,2}, Özlem Satirer¹, Fehime Eroglu¹, Jasmin Kümmerle-Deschner¹

¹Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für pädiatrische Rheumatologie und Autoinflammation
reference Center Tuebingen (arcT), Tübingen, Germany

²LKH Bregenz, Pädiatrie, Bregenz, Austria

Einleitung:

Blau syndrome, a rare autosomal dominant granulomatous autoinflammatory disease resulting from mutations in NOD2/CARD15 gene, impacts 200 individuals globally. This syndrome marked by early onset is associated with a triad of noncaseating granulomatous uveitis, arthritis and granulomatous dermatitis. Despite typical organ involvement, sporadic engagement of large vessel vasculitis has been documented. Takayasu arteritis an idiopathic granulomatous vasculitis is very rare in childhood. Owing this rarity, diagnosing presents a formidable challenge. Delayed treatment regimens may affect patients' quality of life. In this context, we present two patients with NOD 2 mutation and concomitant Takayasu arteritis.

Ergebnisse:

The first patient initially diagnosed at the age of two with Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis (sJIA) due to joint, skin and eye involvement presented concomitantly with frequent hypertensive crisis. Progressive manifestations prompted genetic testing, revealing a R334Q mutation in NOD2 gen associated with Blau syndrome. Hepatic involvement prompted the initiation of therapy with adalimumab. Disease exacerbations and persistent hypertension continued. MRI angiography revealed stenosis throughout the entire aorta, including abdominal aorta and renal arteries. Takayasu arteritis being diagnosed, therapy was switched to high-dose corticosteroid pulses and infliximab. Following these, the patient showed rapid improvement and significant decrease in inflammatory markers, permitting the dilatation of renal arteries.

The second patient was diagnosed at age of three with Hyper IgE syndrome and received an allogenic stem cell transplant by the age of nine. Further diagnosis revealed a S506PfsX11 NOD2/CARD15 variant of unknown significance. Due to new onset headaches, abdominal pain and pain in the lower extremities an MRI angiography was performed showing an involvement of cerebral arteries and abdominal aorta. Under therapy with tocilizumab and immunoglobulins additive to prednisolone he showed a progression in vascular involvement. Therefore, the therapy was switched to infliximab and steroids (including high-dose corticosteroid pulses). Under very slow steroid tapering no disease progress was noted.

Schlussfolgerung:

Medium and large vessel arteritis is infrequently noted in individuals with NOD2 mutation. Evaluation of peripheral pulses and blood pressure assessments during check-ups may prove pivotal in the early detection of Blau syndrome-related arteritis. Early diagnosis can prevent severe complications.

Quellenangaben:

1. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur AM, Manouvrier-Hanu S, Häfner R, et al. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nat Genet.* 2001; 29:19–20.
2. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis, and rash. *J Pediatr.* 1985;107:689–93.
3. Li C, Zhang J, Li S, Han T, Kuang W, Zhou Y, et al. Gene mutations and clinical phenotypes in Chinese children with Blau syndrome. *Sci China Life Sci.* 2017; 60:758–62
4. Zeng, Q., Liu, H., Li, G., Li, Y., Guan, W., Zhang, T., Gong, Y., Zhang, X., Lv, Q., Wu, B., Xu, H., & Sun, L. (2023). A Chinese girl of Blau syndrome with renal arteritis and a literature review. *Pediatric rheumatology online journal*, 21(1), 23. <https://doi.org/10.1186/s12969-023-00804-z>
5. Wang X, Kuivaniemi H, Bonavita G, Mutkus L, Mau U, Blau E, et al. CARD15 mutations in familial granulomatosis syndromes: a study of the original Blau syndrome kindred and other families with large-vessel arteritis and cranial neuropathy. *Arthritis Rheum.* 2002;46:3041–5.
6. Reiser, C. & Kurringer, A. & Lawitschka, Anita & Schuster, A. & Kuemmerle-Deschner, J. & Huemer, C.. (2018). Takayasu-Arteriitis des Kindesalters nach allogener Stammzelltransplantation bei Hyper-IgE-Syndrom mit Nachweis einer NOD2-Mutation. *Arthritis und Rheuma.* 38. 363-366. 10.1055/s-0038-1675730.

Offenlegungserklärung:

keine Interessenkonflikte

Individualisierte Sportberatung auf Basis einer Bewegungsdiagnostik (Beware) zur Förderung früher körperlicher Aktivität bei inaktivem Kinderrheuma - Teilergebnisse einer RCT Studie

Matthias Hartmann¹, Josephine Gizik^{1,2}, Mareike Kühne^{1,2}, Amrei Friedrich^{1,2}, Nadja Baumeister^{1,2}, Daniel Sahn¹, Jens Klotsche³, Ansgar Schwirtz², Johannes-Peter Haas¹

¹Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen, Garmisch-Partenkirchen, Bewegungsanalyse, Garmisch-Partenkirchen

²Technische Universität München, TUM School of Medicine and Health, Department Health and Sport Sciences, Professur für Biomechanik im Sport, München

³Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Kinder- und Jugendrheumatologie, Berlin, Germany

Einleitung:

Die Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) kann auch bei leitliniengetreuer Versorgung zu irreversiblen Gelenkschädigungen und körperlicher Inaktivität führen [1]. Eine frühzeitig im Erkrankungsverlauf eingesetzte individualisierte Sportberatung auf Basis umfassender Bewegungsdiagnostiken (Beware) soll ein sicheres Sporttreiben ermöglichen und die motorischen Fähigkeiten der JIA-Patienten verbessern. Im Folgenden werden Teilergebnisse präsentiert.

Methoden:

Der Einschluss erfolgte zu den Zeitpunkten t0 (aktive JIA) und t1 (minimale JIA-Krankheitsaktivität) (cJADAS10) mit nachfolgend 3, respektive 2 Messungen (t0, t1, t2) mit Befragungen u.a. zum Gesundheitszustand, sportmedizinischen und bewegungsdiagnostischen Untersuchungen (Deutscher Motorik-Test [2] und dreidimensionaler Bewegungsanalyse (3D-BA; u.a. Gehen mit dem Gait Deviation Index (Kinematik) [3])). In einem Mixed-Methods-Ansatz mit randomisiertem Kontrollgruppendesign wurde der Effekt der Intervention (individualisierte Sportberatung vs. Standard-Sportberatung) überprüft. Der Interventionszeitraum (t1-t2: 3-9 Monate) begann zum Zeitpunkt der inaktiven Krankheitsaktivität (t1). Zur Identifikation von Funktionsdefiziten (t0-t2) wurde ein explorativer Studienansatz gewählt.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 125 (w=75/m=50; \bar{x} Alter=11,0 Jahre) neuerkrankte JIA-Patienten eingeschlossen. Die Interventionsgruppe zeigte bzgl. des primären Endpunktes Kraft (DMT-Kraft-Score; p=0,683) keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe. Gleiches gilt in den Funktionsfähigkeiten Sportmotorik (DMT-Gesamt-Score; p=0,994) und Gehen (p=0,485).

Eine Risikostratifizierung verdeutlichte jedoch, dass die Interventionsgruppe (14%) ein niedrigeres Risiko einer erneuten Krankheitsverschlechterung als die Kontrollgruppe (24%; $p=0,088$) hatte und eine signifikant bessere Einschätzung des Gesundheitszustands im Patienten-Globalurteil (C-HAQ) aufwies ($p=0,037$).

Im explorativen Studienverlauf (t0-t2) waren signifikante Verbesserungen der Gesamtgruppe zwischen t0-t1 zu beobachten (DMT, Gehen). Zwischen t1-t2 gab es signifikante Steigerungen überwiegend im DMT (außer Rumpfbeuge). Auffallend viele Studienteilnehmer wiesen an t1 (63%) und t2 (58%) hohe Funktionsdefizite im Gehen auf. Ebenso verhielt es sich bei der Ausdauerleistungsfähigkeit.

Schlussfolgerung:

Bei Erreichen einer kontrollierten, niedrigen Erkrankungsaktivität kann mithilfe einer individualisierten Sportberatung sicher mit aktivem Sport begonnen und Bewegungsmängel reduziert werden. Obgleich keine statistische Evidenz für den Einsatz einer individualisierten Sportberatung vorliegt, ist die objektive Analyse der Bewegungsabläufe präventiv von Relevanz, da klinisch nicht erkennbare Funktionsdefizite im Gehen durch die 3D-BA erfasst wurden. Anhand von Befragungsergebnissen konnte ein Leitfaden mit Indikationskriterien für verschiedene Sportberatungsarten erarbeitet werden.

Quellenangaben:

1. Listing, M., et al., Arthritis Res Ther, 2018.**20**(1):p.106.
2. Bös, K., et al., 2009, Hamburg: Czwalina Verlag.
3. Schwartz, M., et al., Gait Posture, 2008.**28**(3):p.351-7.

Offenlegungserklärung:

Studie gefördert durch: Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschuss.

Differente Auto-AK Profile bei Juveniler Idiopathischer Arthritis (JIA) und Rheumatoider Arthritis (RA)

Nadine Fischer¹, Fiona Engelke², Boris Hügler¹, Christian Klemann³, Torsten Witte², Johannes-Peter Haas¹

¹Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, Germany

²Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Germany

³Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, Germany

Einleitung:

Patienten mit Juveniler Idiopathischer Arthritis (JIA) und Rheumatoider Arthritis entwickelt häufig auto-Antikörper (aAK), wobei bei der JIA antinukleäre Antikörper (ANA), bei RA Patienten Rheumafaktoren überwiegen. Unsere Studie untersuchte differenzierte aAK-Profile in beiden Altersgruppen.

Methoden:

Die IgG aAK Reaktivität von 67 Antigenen (AG) wurden in Seren aus den Biobanken beider Zentren (Garmisch-Partenkirchen, Hannover) von Patienten mit gesicherter JIA (gemäß ILAR Klassifikation), bzw. RA (gemäß ACR-Kriterien) mittels Luminex Methode untersucht. Der Cut-off Wert wurde anhand des ≥ 98 Quantils der Fluoreszenzintensitätswerte von gesunden Kontrollen (n=123) bestimmt.

Ergebnisse:

Eingeschlossen wurden 290 JIA-Patienten (78% weiblich), unterteilt in: Persistierende Oligoarthritis n=67 (PO-JIA), Extended Oligoartikulär n=114 (EO-JIA), Rheumafaktor-negative Polyarthritiden n=66 (SNP-JIA), Rheumafaktor-positive Polyarthritiden n= 43 (RFP-JIA) und mit erwachsenen RA-Patienten verglichen: n=50, davon Rheumafaktor-negativ n=15 (SNP-RA), Rheumafaktor-positiv n=35 (RFP-RA).

Bei 65% der JIA-Patienten wurde unabhängig von Geschlecht, ANA-Befund und der Dauer der Erkrankung mindestens ein Autoantikörper nachgewiesen. In beiden Altersgruppen bilden die meisten Patienten aAK, wobei die Frequenz und Anzahl bei RFP-RA Patienten sign. höher ist (siehe Tabelle). Einige der auto-AK finden sich präferenziell bei Erwachsenen (z.B. gegen CTSL, IL37), beziehungsweise andere ausschließlich in der kindlichen Population (z.B. FAF1) vor. Die Frequenz von anti-Ro AK (TRIM21 und TROVE2) war bei Patienten mit RA dtl. höher als in der Literatur berichtet.

Tabelle: Klinische Parameter und Ergebnisse zu ausgewählten auto-AK bei Patienten mit JIA (n=290) und RA (n=50).

| Auto-AK | PO-JIA | EO-JIA | SNP-JIA | RFP-JIA | JIA-Gesamt | SNP-RA | RFP-RA | RA gesamt |
|---------------------------------------|--------|--------|---------|---------|------------|--------|--------|-----------|
| Anzahl Patienten gemessen | 67 | 114 | 66 | 43 | 290 | 15 | 35 | 50 |
| ANA (%) | 65,7 | 83,3 | 65,2 | 51,2 | 70,3 | 46,7 | 54,3 | 52 |
| Rheumafaktor (%) | 0 | 0 | 0 | 100 | 14,7 | 0 | 100 | 30,0 |
| Mind. ein auto-AK des Assays pos. (%) | 65,7 | 55,3 | 75,8 | 76,7 | 65,5 | 73,3 | 85,7 | 82,0 |
| Anzahl pos. Auto-AK (MW) | 1,2 | 1,2 | 1,3 | 1,3 | 1,3 | 2,9 | 7,0 | 5,8 |
| CTSL (%) | 1,5 | 2,6 | 3,0 | 4,7 | 2,8 | 13,3 | 48,6 | 38,0 |
| FAF1 (%) | 9,0 | 6,1 | 9,1 | 4,7 | 7,2 | 0 | 0 | 0 |
| HNRNPBA1 (%) | 7,5 | 3,5 | 0 | 0 | 3,1 | 6,7 | 31,4 | 24,0 |
| IL37 (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 6,7 | 11,0 | 10,0 |
| TRIM21 (Ro52) (%) | 1,5 | 0,9 | 1,5 | 4,7 | 1,7 | 13,3 | 14,3 | 14,0 |
| TROVE2 (Ro60) (%) | 1,5 | 0,9 | 0 | 7,0 | 1,7 | 13,3 | 28,6 | 24,0 |
| CDR2 (%) | 1,5 | 2,6 | 6,1 | 0 | 2,8 | 13,3 | 8,6 | 10,0 |
| PPL (%) | 6,0 | 3,5 | 0 | 11,6 | 4,5 | 0 | 20,0 | 14,0 |

Schlussfolgerung:

In beiden Populationen zeigt sich ein komplexes Muster von Antigenen, gegen die Patienten auto-AK bilden. Einzelne Unterformen der JIA und der RA unterscheiden sich bezüglich des Auftretens und der Frequenz der untersuchten auto-AK voneinander. Inwieweit hier Rückschlüsse auf Pathomechanismen möglich werden, müssen weiterführende Untersuchungen zeigen.

Offenlegungserklärung:

Das Projekt wurde gefördert vom „Verein Hilfe für das rheumakranke Kind eV“. Die Autor*innen haben bezüglich der berichteten Ergebnisse und Methoden keine wirtschaftlichen Verbindungen, die zu einem Interessenskonflikt führen könnten.

Autoantikörperprofile beim primären und sekundären juvenilen Sjögren Syndrom (jSS)

Katharina Friedinger¹, Fiona Engelke², Manuela Krumrey-Langkammerer¹, Nadine Fischer¹, Christian Klemann³, Torsten Witte², Johannes-Peter Haas¹

¹Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, Germany

²Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Germany

³Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, Germany

Einleitung:

Das juvenile Sjögren Syndrom (jSS) ist eine seltene, chronisch autoinflammatorische Erkrankung der exokrinen Drüsen, und manifestiert sich vorwiegend an Speichel- und Tränendrüsen, entweder als primäre Autoimmunerkrankung oder sekundär im Rahmen anderer rheumatologischer Systemerkrankungen. Pathognomonisch ist die Infiltration des Drüsenparenchyms durch Memory B-Zellen, typische Autoantikörper (Anti-Ro/SSA und -La/SSB), sowie ein erhöhtes Risiko für B-Zelllymphome.

Methoden:

IgG auto-Antikörper (aAK) gegen 67 Antigene (AG) wurden bei 29 Patienten mit gesichertem jSS mittels Luminex Methode untersucht. Der Cut-off Wert wurde anhand des ≥ 98 Quantils der Fluoreszenzintensitätswerte von gesunden Kontrollen (n=123) bestimmt.

Ergebnisse:

Die Kohorte (n_{weiblich}=26; 89,7%) umfasste Patienten mit primären jSS (n=15; 51,7%) und sekundärem jSS (n=14; 48,3%). Bei den Patienten mit sek. jSS waren die Primär Diagnosen: Mixed connective tissue disease n=10, Systemischer Lupus Erythematoses n=3 und Systemische Sklerodermie n=1. Das mittlere Erkrankungsalter aller Patienten betrug 11,25 Jahre. Zum Zeitpunkt der aAK Messung lagen der Mittelwert für die Erkrankungsdauer bei 48,2 Monate, der ESSDAI bei 9,2 Punkten. Der Mittelwert des jeweils maximalen ESSDAI seit Erkrankungsbeginn betrug 15,4 Punkte. Ähnlich zu SS bei Erwachsenen fanden wir prädominant Anti-Ro/SSA und Anti-La/SSB Antikörper in den Serumproben der jSS Patienten, während 44,8% (n=13) Ro52+ und Ro60+ und 24,1% (n=7) Ro52- und Ro60- waren. Ro52- und Ro60+ war bei keinem der Patienten vorzufinden. Neben den bereits in SS bekannten aAK, erwies sich SNRPB2 mit 41,4% als dominant.

Schlussfolgerung:

Die Autoantikörperprofile bei Kindern mit jSS scheinen bezüglich Ro52 vergleichbar mit den adulten Kohorten, während Autoantikörper gegen Ro60 seltener nachweisbar waren. Das Vorhandensein von Autoantikörpern gegen SNRPB2 bei Kindern mit jSS bedarf bezüglich seiner klinischen und pathophysiologischen Aussage weitere Untersuchungen.

Offenlegungserklärung:

*Die Autorinnen FK und EF haben gleichen Anteil an der Erstellung der Arbeit
Das Projekt wurde gefördert vom „Verein Hilfe für das rheumakranke Kind eV“.
Die Autor*innen haben bezüglich der berichteten Ergebnisse und Methoden keine wirtschaftlichen Verbindungen, die zu einem Interessenskonflikt führen könnten.

Individualisiertes Sportberatungskonzept für junge Rheumapatienten mit hoher Krankheitsaktivität und nachstationärem E-Monitoring – Rhe-Turn Studienkonzept

Josephine Gizik¹, Matthias Hartmann², Nadja Baumeister¹, Daniel Sahm², Jens Klotsche³, Johannes-Peter Haas², Ansgar Schwirtz¹

¹Technische Universität München, TUM School of Medicine and Health, Department Health and Sport Sciences, Professur für Biomechanik im Sport, München, Germany

²Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Zentrum für Schmerztherapie junger Menschen, Garmisch-Partenkirchen, Germany

³Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, Programmbereich Epidemiologie, Kinder- und Jugendrheumatologie, Berlin, Germany

Einleitung:

Die Juvenile Idiopathische Arthritis (JIA) führt zu funktionellen Einschränkungen am muskuloskelettalen System und kann kardiovaskuläre, metabolische und psychosoziale Probleme verursachen sowie die Lebensqualität mindern [1]. Aus Vorsicht vor Erkrankungsverschlechterungen oder Gelenkschädigungen bestehen während aktiver Erkrankungsphasen restriktive Sport- und Bewegungsempfehlungen [2]. Verbesserte Behandlungsmöglichkeiten erlauben es, Patienten bereits im aktiven Krankheitsstadium zu körperlicher Aktivität zu ermutigen, um so funktionellen und sportmotorischen Defiziten entgegenzuwirken und die Lebensqualität zu verbessern.

Die randomisierte kontrollierte Interventionsstudie hat zum Ziel, die funktionelle Kapazität (u.a. Ausdauerleistungsfähigkeit) aktiv betroffener JIA-Patienten mithilfe eines adaptiven individualisierten Sportberatungskonzeptes und eines nachstationären therapiebegleitenden E-Monitorings (RSK-Rhe-Turn) zu verbessern.

Methoden:

Es sollen 185 JIA-Patienten mit moderater bis hoch aktiver Arthritis zwischen 10 und 21 Jahren eingeschlossen und an zwei Messterminen (t0, t1) untersucht werden:

Ausdauerleistungsfähigkeitstest (Fahrrad-Ergometrie-Test Physical Working Capacity 170; Primary Outcome), (sport-)medizinische Untersuchung, Gelenkstatus, dreidimensionale Bewegungsanalyse von Alltagsbewegungen (u.a. Gehen) und subjektive Selbsteinschätzung zur Erkrankung, Lebensstil und körperlicher Aktivität (Fragebogen). Nach stratifizierter Randomisierung werden die Patienten an t0 den Interventionsgruppen zugeteilt. Intervention a beinhaltet die Leitlinientherapie [2] und das RSK-Rhe-Turn Sportberatungskonzept mit ärztlich kontrollierten und adaptiven Sportempfehlungen (Sportarten, Sportübungen, Sportprogramme). Als Zielgröße körperlicher Aktivität gilt das Erreichen der Nationalen Empfehlungen (90min/Tag). Die Sportempfehlungsanzeige erfolgt u.a. mithilfe einer App, über die ein begleitendes E-Monitoring (je nach Erkrankungszustand tägliches/wöchentliches

Feedback) möglich ist. Es finden festgelegte und bedarfsabhängige Videosprechstunden zuhause statt. Intervention b umfasst zuhause die Leitlinientherapie unter Einhaltung der derzeit gültigen restriktiven Sportempfehlungen und eingeschränktem Zugang zur App (nur monatliches Feedback). Nach 12-18 Wochen (t1) werden alle Untersuchungen von t0 wiederholt. Es wird ein Mixed Methods-Ansatz mit randomisiertem Kontrollgruppendesign zur Effektüberprüfung gewählt.

Ergebnisse:

Diese Studie untersucht prospektiv Veränderungen der funktionellen Kapazität (Ausdauerleistungsfähigkeit) und der Lebensqualität durch einen frühzeitigen Wiedereinstieg in den Sport. Mithilfe von RSK-Rhe-Turn (Intervention a) wird dabei zur Sicherheit der Patienten ein sportbedingtes Ansteigen der Entzündungsaktivität oder Schmerzintensität kontrolliert.

Schlussfolgerung:

Langfristig soll das RSK-Rhe-Turn Sportberatungskonzept mit regelmäßigem Patienten-Feedback und ärztlicher Kontrolle zuhause eine körperliche Aktivität trotz moderater/hocher Krankheitsaktivität ermöglichen. Das Ziel besteht im Erhalt einer altersgerechten Alltags- und Gelenkfunktion.

Quellenangaben:

[1] Milatz & Hartmann, Pädiatrische Rheumatologie, 2021, 961-974.

[2] Oomen & Schütz, 2019, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/027-020>

Offenlegungserklärung:

Studie gefördert durch: Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschuss.

Effekte der multimodalen rheumatologischen Komplexbehandlung im Kindes- und Jugendalter

Katharina Kreilinger¹, Regina Huehn¹, Jessica I Hoell¹, Andreas Wienke², Katja Raberger¹

¹Universitätsklinikum Halle (Saale), Pädiatrie I, Halle (Saale), Germany

²Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, Institut für Medizinische Epidemiologie, Biometrie und Informatik, Halle (Saale), Germany

Einleitung:

Die multimodale kinder- und jugendrheumatologische Komplexbehandlung (MKJRK) bietet Patienten mit entsprechender Diagnose ein hochfrequentes stationäres Behandlungsprogramm aus verschiedenen krankheitsspezifischen Therapieformen von mindestens 11 Stunden pro Woche [1]. Ziel dieser Studie war es, die Effekte der MKJRK zu untersuchen. Bislang liegen keine veröffentlichten Daten für die zu interessierende Fragestellung vor.

Methoden:

Es wurden retrospektiv alle Patienten eingeschlossen, die im Zeitraum von Mai 2009 bis Mai 2022 am Universitätsklinikum Halle, Pädiatrie I, eine MKJRK erhalten haben. Die Effekte der Behandlung wurden anhand klinischer Parameter der Entzündungsaktivität (BSG und CRP) und der Gelenkbeweglichkeit (Neutral-Null-Methode) erhoben.

Um die Beeinträchtigung der Alltagsfunktion der Patienten abbilden zu können, wurde entsprechend der Vorgabe der OPS der Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) eingesetzt. Des Weiteren wurden subjektive Aussagen zu Schmerzintensität, Gesundheitszustand und Krankheitsbewältigung (mittels numerischer Ratingskala) erfasst.

Die Daten wurden mit Hilfe von t-Tests für Gruppenvergleiche im Pre-Post Design ausgewertet. Darüber hinaus wurden Korrelationen berechnet, um den Einfluss der Krankheitsdauer auf die Beschwerden der Patienten zu analysieren. Für die Berechnungen der Veränderungen der Gelenkbeweglichkeit mit der Neutral-Null-Methode wurde ein eigenes Verfahren entwickelt.

Ergebnisse:

Im Studienzeitraum wurden 133 multimodale rheumatologische Komplexbehandlungen bei 95 Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Die häufigste Diagnose war die juvenile idiopathische Arthritis (83,2 %). Tabelle 1 zeigt die Veränderung der Entzündungswerte, des CHAQ-Scores und der Fragen zum subjektiven Wohlbefinden vor und nach Durchführung der Komplexbehandlung. Bezüglich der Gelenkbeweglichkeit konnte ebenfalls eine Verbesserung erreicht werden. Tabelle 2 zeigt dies für die am häufigsten betroffenen Gelenke mit Veränderung der Abweichung von den

Normwerten nach der Neutral-Null-Methode. Die Werte beziehen sich auf Gelenke mit bildmorphologisch nachgewiesener Synovitis.

Bei 18,9 % der Patienten wurde zusätzlich zur entzündlich-rheumatischen Erkrankung eine somatoforme Störung diagnostiziert. Auch bei diesen Kindern und Jugendlichen zeigten sich positive Auswirkungen auf den Gesundheitszustand, die Krankheitsbewältigung und die Gelenkfunktion.

Schlussfolgerung:

Für die Mehrheit der Patienten konnten nach der MKJRK positive Auswirkungen auf die Entzündungsaktivität, die Gelenkbeweglichkeit und das subjektive Wohlbefinden nachgewiesen werden. Daher kann die Komplexbehandlung für betroffene Kinder und Jugendliche empfohlen werden. Dies gilt auch für Patienten mit zusätzlich diagnostizierter somatoformer Störung.

Quellenangaben:

1 <https://www.icd-code.de/ops/code/8-986.html>

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenkonflikte.

Tabelle 1: Veränderung der Parameter nach der Komplexbehandlung

| Parameter | Anzahl Komplexbehandlungen | Wert vor Behandlung | Wert nach Behandlung | p-Wert |
|-----------------------------|----------------------------|---------------------|----------------------|---------|
| C-reaktives Protein | 34 | 25,3 mg/l | 7,3 mg/l | p<0,001 |
| Blutsenkungsgeschwindigkeit | 41 | 27,8 mm/h | 16,9 mm/h | p<0,001 |
| CHAQ-Score | 55 | 0,92 | 0,81 | p=0,048 |
| Schmerzintensität | 52 | 5,4 | 4,0 | p<0,001 |
| Gesundheitszustand | 52 | 5,3 | 3,6 | p<0,001 |
| Krankheitsbewältigung | 51 | 4,3 | 3,0 | p<0,001 |

Tabelle 2: Veränderung der Abweichung von der Neutral-Null-Methode

| Gelenk | Anzahl Gelenke | Abweichung vor Behandlung (in °) | Abweichung nach Behandlung (in °) | p-Wert |
|---------------------|----------------|----------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Ellenbogengelenk | 18 | 43,5 | 30,3 | p=0,066 |
| Handgelenk | 40 | 44,9 | 32,5 | p<0,001 |
| Kniegelenk | 50 | 13,2 | 7,0 | p=0,008 |
| Oberes Sprunggelenk | 32 | 29,8 | 24,8 | p<0,001 |

Alopecia areata als seltenes Leitsymptom einer CTLA-4-Defizienz

Lea Graafen¹, Katharina Gößling¹, Stavrieta Soura¹, Florian Babor¹, Hans-Jürgen Laws¹, Sujal Ghosh¹, Prasad Thomas Oommen¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Kinder-Hämatologie, -Onkologie und Klinische Immunologie, Düsseldorf, Germany

Einleitung:

CTLA-4 ist ein Oberflächenmolekül auf T-Zellen, welches die T-Zell-Aktivierung supprimieren kann und somit einen wichtigen Vermittler der immunologischen Homöostase darstellt. Mutationen im CTLA-4-Gen führen bei unvollständiger Penetranz zu einem primären Immundefekt (PID) mit Immundysregulation. Betroffene zeigen eine Vielzahl unterschiedlicher Autoimmunphänomene, am häufigsten sind Autoimmunzytopenien, Lymphoproliferationen, eine Antikörperdefizienz mit Infektanfälligkeit, sowie eine Enteropathie. Verschiedene Hautbeteiligungen liegen in ca. 40% der Fälle vor, davon in nur ca. 10% eine Alopezie.

Methoden:

Wir berichten von einer 13-jährigen Patientin mit dem primären Leitsymptom einer schweren Alopecia areata bei CTLA-4-Haploinsuffizienz.

Ergebnisse:

Die Zuweisung der Patientin erfolgte über die Dermatologie bei primär bestehender, isolierter Alopecia areata und sekundär im Verlauf einiger Monate progredienten Blutbildveränderungen. Es konnten Autoimmunzytopenien mit anti-thrombozytären und anti-neutrophilen Antikörpern und positivem Coombs-Test, axilläre und inguinale Lymphoproliferationen, sowie durchflusszytometrisch eine T- und B-Lymphopenie nachgewiesen werden. Nach Ausschluss eines malignen Geschehens und bei Verdacht auf einen angeborenen Immundefekt gelang schließlich der molekulargenetische Nachweis der heterozygoten Mutation c.118G>A, p.(Val40Met) im CTLA-4-Gen. Auf eine initiale Steroidtherapie und die Gabe des CD20-AK Rituximab zeigte die Patientin ein gutes Ansprechen. Zur Remissionserhaltung wurde schließlich eine Therapie mit dem CTLA-4-Analogen Abatacept eingeleitet, worunter eine Remission der Zytopenien und der Lymphoproliferationen, bei Regredienz der Alopezie, bestehen.

Schlussfolgerung:

Wir berichten von einer Patientin mit CTLA-4-Defizienz mit dem primären Leitsymptom einer Alopecia areata und erst sekundär typischen Autoimmunzytopenien und Lymphoproliferationen. Therapeutisch wurden sowohl der CD20-Antikörper Rituximab, Steroide, als auch das CTLA-4-Analogon Abatacept mit gutem Erfolg eingesetzt. Eine Alopezie sollte in Verbindung mit Autoimmunzytopenien neben Kollagenosen auch an angeborene Störungen des Immunsystems wie eine CTLA-4-Defizienz denken lassen.

KI.12

Presence of nailfold capillary changes correlates with more severe organ involvement in juvenile systemic sclerosis. Results of the juvenile scleroderma inception cohort.

Ivan Foeldvari¹, Jens Klotsche², Kathryn Torok³, Ozgur Kasapcopur³, Amra Adrovic³, Brian Feldman³, Jordi Anton³, Sindhu Johnson³, Flavio Sztajn bok³, Maria Teresa Terreri³, Ana Paula Sakamoto³, Valda Stanevicha³, Dieneke Schonenberg³, Ekaterina Alexeeva³, Maria Katsicas³, Raju Khubchandani³, Sujata Sawhney³, Vanessa Smith³, Eslam Al-Abadi³, Simone Appenzeller³, Tadey Avcin³, Mikhail Kostik³, Thomas Lehman³, Hana Malcova³, edoardo marrani³, Clare Pain³, Anjali Patwardhan³, W.-Alberto Sifuentes-Giraldo³, Natalia Vasquez-Canizares³, Sima Abu Al-Saoud³, Patricia Costa Reis³, Mahesh Janarthanan³, Dana Nemcova³, Maria Jose Santos³, Christina Battagliotti³, Lillemor Berntson³, Blanca Bica³, Juergen Brunner³, Despina Eleftheriou³, Liora Harel³, Gerd Horneff³, Daniela Kaiser³, Tilmann Kallinich³, Dragana Lazarevic³, Kirsten Minden³, Farzana Nuruzzaman³, Siri Opsahl Hetlevik³, Mihaela Spirchez³, Yosef Uziel³, Nicola Helmus¹

¹Hamburg Centre for Pediatric and Adolescence Rheumatology, Hamburg, Germany

²German Rheumatism Research Center, Berlin, Germany

³jSSc collaborative group, Hamburg, Germany

Einleitung:

Juvenile systemic sclerosis (jSSc) is an orphan disease with a prevalence in 3 in 1 000 000 children. Positive nailfold capillaroscopy (NF+) finding correlate with more severe disease in adult systemic sclerosis[1]. There is currently no data if this correlation does exist in jSSc.

Methoden:

Baseline data was extracted from patients enrolled in the juvenile scleroderma inception cohort that had nailfold capillaroscopy performed at inclusion [2] until 1st of December 2023. NF was performed by dermatoscope and/or high-resolution video nailfold capillaroscopy. We compared patients with NF+ and NF- findings from the baseline visit using chi-square test.

Ergebnisse:

237 patients were included in the analysis, 185 (78%) of them were female. 126 (70%) had diffuse subtype. 183/237 patients (77%) were in the NF+ group. 71% in the NF+ group were Caucasian compared to 85% in the NF- group (p=0.051). Median disease duration was 2.3 years in the NF+ and 3.2 years in the NF- patients. Median age at onset of the first non-Raynaud's was around 11 years in both groups. More patients in the NF+ group were ANA positive (95% compared to 79%, p <0.001). There was no difference in the anti-Scl70 or anti-centromere distribution.

NF+ patients had significantly more frequent Raynaud phenomenon (96% compared to 78%, $p<0.001$); history of digital ulcerations (59% compared to 27%, $p<0.001$); abnormal high resolution CT findings of the lung (49% compared to 30%, $p=0.034$); overall gastrointestinal involvement (49% compared to 20%, $p<0.001$); oesophageal involvement (47% compared to 19%, $p<0.001$); musculoskeletal involvement (71% compared to 41%, $p=0.003$); presence of joints with decreased range (63% versus 45%, $p=0.022$) and presence of muscle weakness (25% compared to 3%, $p=0.002$). No significant differences were demonstrated in involvement of other organ systems such as skin, cardiac or renal. (see table 1)

Table 1

| Comparison Nailfold Capillary Changes at time of inclusion in the cohort | Nailfold Capillary Changes present N=183 | Nailfold Capillary Changes not present N=54 | P value |
|--|---|--|---------|
| Female to Male Ratio: | 3.6:1 (143/40) | 3.5:1 (42/12) | |
| Caucasian | 71% (132/183) | 85% (46/54) | 0.051 |
| Cutaneous subtype: | | | |
| Diffuse subtype | 69% (126/183) | 69% (37/54) | 0.963 |
| Limited subtype | 31% (57/183) | 31% (17/54) | |
| Median Disease duration (years), IQR | 2.3 (1.1 – 4.3) | 3.2 (0.6 – 5.5) | |
| Autoantibody positivity: | | | |
| ANA | 95% (166/174) | 79% (41/52) | <0.001 |
| Vascular: | | | |
| Raynaud's phenomenon | 96% (175/183) | 78% (42/54) | <0.001 |
| History of ulceration | 59% (107/182) | 27% (14/52) | <0.001 |
| Cardiopulmonary Involvement: | | | |
| Overall | 54% (98/183) | 48% (26/54) | 0.485 |
| Abnormal findings on HRCT | 49% (69/141) | 30% (12/40) | 0.034 |
| Renal Involvement: | | | |
| Overall | 3% (5/183) | 2% (1/54) | 0.717 |
| Gastrointestinal Involvement: | | | |
| Overall | 49% (89/183) | 20% (11/54) | <0.001 |
| Oesophageal Involvement | 47% (86/183) | 19% (10/54) | <0.001 |
| Musculoskeletal Involvement: | | | |
| Overall | 71% (130/183) | 49% (26/53) | 0.003 |
| Joints with decreased range | 63% (115/183) | 45% (24/53) | 0.022 |
| Muscle Weakness | 25% (43/172) | 3% (1/39) | 0.002 |

IQR: Interquartile range, 25th-75th%; ANA: Anti-nuclear antibody; Scl: Scleroderma; HRCT: High-Resolution Computertomographie

Schlussfolgerung:

In a jSSc cohort there were significantly more patients affected within various organ systems in those with nailfold capillary changes at enrollment compared to those without. Future studies should assess whether these differences persist over time.

Quellenangaben:

- [1] Vanhaecke A, Cutolo M, Distler O, et al. Nailfold capillaroscopy in SSc: innocent bystander or promising biomarker for novel severe organ involvement/progression? *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Nov 2;61(11):4384-4396.
- [2] Foeldvari I, Klotsche J, Kasapcopur O, et al. Differences Sustained Between Diffuse and Limited Forms of Juvenile Systemic Sclerosis in an Expanded International Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Oct;74(10):1575-1584.

Treat-to-target bei der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis - eine Protokolle in der Kinderrheumatologie (PROKIND)-Studie

Gerd Horneff¹, Kirsten Minden², Dirk Föll³, Jens Klotsche², Ralf Trauzeddel⁴, Prasad Thomas Oommen⁵, Daniel Windschall⁶, Ivan Foeldvari⁷, Markus Hufnagel⁸, Ariane Klein¹, Kirsten Mönkemöller⁹, Johannes-Peter Haas¹⁰, Normi Brück¹¹, Jasmin Kümmerle-Deschner¹², Sonja Mrusek¹³, Frank Weller-Heinemann¹⁴, Klaus Tenbrock¹⁵

¹Sankt Augustin, Sankt Augustin, Germany

²DRFZ, Berlin, Germany

³Universitätsklinikum Münster, Münster, Germany

⁴Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Germany

⁵Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

⁶St. Josef Stift Sendenhorst, Sendenhorst, Germany

⁷Hamburg Centre Pediatric Rheumatology, Hamburg, Germany

⁸Universitätsklinikum Freiburg, Freiburg, Germany

⁹Kliniken der Stadt Köln, Köln, Germany

¹⁰Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, Germany

¹¹Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Dresden, Germany

¹²Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Germany

¹³Praxis, Baden-Baden, Germany

¹⁴Klinikum Bremen-Mitte, Bremen, Germany

¹⁵Klinikum der RWTH Aachen, Aachen, Germany

Einleitung:

Nationale und internationale Leitlinien fordern bei der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) eine rasche und wirksame Therapie mit dem Ziel, so schnell wie möglich einen entzündungsfreien klinischen Zustand zu erreichen. Dennoch bleibt die Prognose vieler Patienten ungewiss, so dass eine Optimierung der Versorgungssituation notwendig erscheint. Das Ziel der PROKIND-Protokolle ist die Verbesserung und Harmonisierung von Diagnose, Überwachung, Behandlungsentscheidungen und Prognosen.

Methoden:

Prospektive Treat-to-Target-Beobachtungsstudie bei Patienten mit polyartikulärer JIA während des ersten Jahres der Behandlung gemäß der PROKIND-Empfehlungen (1). In dem vom GBA finanzierten Projekt wurden die Akzeptanz und die Ergebnisse verschiedener Behandlungspfade mit Treat-to-Target-Strategie bei polyartikulärer JIA untersucht. Patienten mit initialer Therapie mit Methotrexat bilden die Kohorte 1, Patienten mit zusätzlicher wiederholter intravenöser Kortikosteroid-

Impulstherapie die Kohorte 2, Patienten mit gleichzeitiger intraartikulärer Kortikosteroidapplikation in mindestens 5 Gelenken oder mehrfach wiederholten Injektionen die Kohorte 3. Gemäß dem Step-up-T2T-Protokoll werden Biologika hinzugefügt, wenn die Ziele nicht erreicht wurden (1).

Ergebnisse:

129 pJIA-Patienten (RF+ Polyarthritits n=22, RF- Polyarthritits n=133) aus 23 pädiatrischen rheumatologischen Einrichtungen in Deutschland und Österreich wurden rekrutiert, 71/31/27 Patienten wurden der Kohorte 1/2/3 zugeordnet. Die Patienten der Kohorte 2 hatten eine höhere Krankheitsaktivität (JADAs10), höhere funktionelle Einschränkungen (CHADQ-DI) und höhere CRP- und ESR-Werte (Tabelle 1). Die mittlere JADAS10 zeigte einen Rückgang der Krankheitsaktivität von 16,4+/-6,1 auf 2,8+/-3,6, der Rückgang des CHAQ-DI von 1,0+/-0,8 auf 0,3+/-0,5 eine Verbesserung der funktionellen Kapazität. Auch Verbesserungen der Lebensqualität, Schmerzen und Müdigkeit waren nachweisbar. Eine JADAS-inaktive Erkrankung wurde bei 18,1 % nach Monat 3, 47,7 % nach Monat 6 und 66,7 % nach Monat 12 erreicht.

Eine Eskalation zu einer Therapie auf Biologika-Basis erhielten 28/71 (38 %) der Patienten in Kohorte 1 (nur MTX), 16/31 (52 %) in Kohorte 2 (MTX+Steroidpulse) und 13/27 (48 %) in Kohorte 3 (MTX+extensive i.v.-Steroide). 38%/53%/48 % der Patienten in Kohorte 1/2/3 mussten auf ein erstes Biologikum umgestellt werden und 9%/13%/0 % erhielten ein zweites Biologikum. Schließlich erreichten in Kohorte 1/2/3 insgesamt 72,4%/50,0%/69,2 % eine inaktive Erkrankung (JADAS10 ≤ 2,7) und weitere 13,8%/33,3%/23,1 % eine minimale Krankheitsaktivität (JADAS10 2,8-≤6) und 13,8%/16,7%/7,7 % eine verbleibende mäßige Krankheitsaktivität (JADAS10 6,1-≤17), während niemand eine hohe Krankheitsaktivität hatte.

Schlussfolgerung:

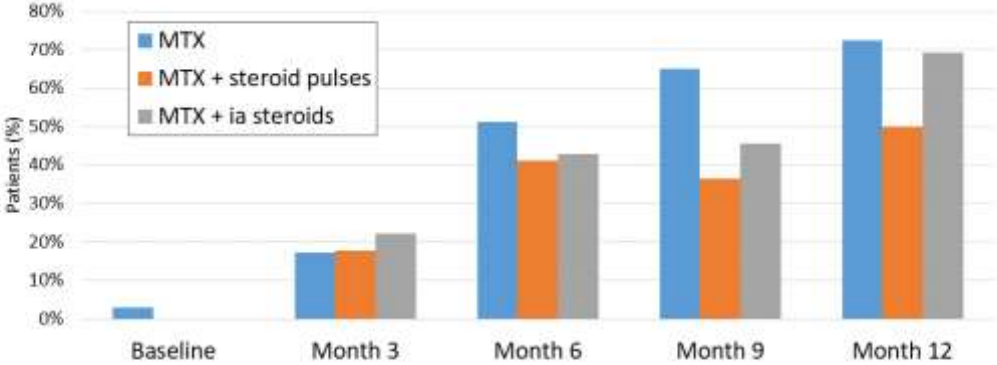
Durch einen zielgerichteten Behandlungsansatz wird eine dramatische Verbesserung der Krankheitsaktivität bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis erreicht. Bereits nach 12 Monaten wurde bei bis zu 70 % der Patienten eine inaktive Erkrankung erreicht. Ein zusätzlicher Nutzen einer wiederholten Steroid-Impulstherapie oder umfangreicher intraartikulärer Steroidinjektionen war jedoch nicht zu erkennen. Aufgrund des Studiendesigns sind die Daten mit Vorsicht zu interpretieren.

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 (PROKIND): results of the working group Polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J.* 2017 Nov 7;15(1):78. doi: 10.1186/s12969-017-0206-9. PMID: 29116003; PMCID: PMC5678777.

Tabelle 1: Patientencharakteristika bei Therapiestart

| | Kohorte 1: Methotrexat | Kohorte 2: Methotrexat + wiederholte i.v. Steroidpulse | Kohorte 3: Methotrexat + ≥ 5 i.v. Steroidinjektionen oder wiederholte Injektionen |
|--|---------------------------|---|--|
| Anzahl (wbl. %) | 71 (84,5%) | 31 (90%) | 27 (74,0%) |
| Alter bei Krankheitsbeginn, a, | 9,5 (4,8-13) | 7 (3,4-10,8) | 6,1 (3,6-12,1) |
| Dauer der Symptomatik bis Diagnose, d, Median (IQR) | 114 (71-238) | 127 (95-194) | 81 (57-139) |
| Dauer der Symptome bis zum Beginn der Therapie, d, Median (IQR) | 11 (5,8-41) | 12,5 (6,3-33,5) | 10 (3,3-12,5) |
| Rf neg. Polyarthritits, n(%) | 59 (83,1) | 27 (87,1%) | 21 (77,8%) |
| Rf pos. Polyarthritits, n(%) | 12 (16,9) | 4 (12,9%) | 6 (22,2%) |
| ANA positiv, n(%) | 45 (68,2) | 17 (56,7%) | 24 (88,9%) |
| HLA-B27 positiv, n(%) | 4 (6,1%) | 12 (7,1%) | 0 |
| Anzahl aktiver Gelenke, Median (IQR) | 7 (4-11,5) | 12 (8-18) | 9 (5,5-18) |
| BSG mm/h, Median (IQR) | 29 (10-44) | 51,5 (18,8-81,8) | 30,5 (11-55,3) |
| CRP mg/l, Median (IQR) | 5 (1,6-19) | 15 (2,8-45,7) | 3,6 (2,0-36,2) |
| CHAQ-DI (0-3), Median (IQR) | 0,8 (0,4-1,7) | 1,2 (0,4-1,7) | 0,5 (0-1,3) |
| Arzt Globalurteil (VAS 0-10), Median (IQR) | 5 (4-7,5) | 7 (5,3-8,0) | 7 (5-7,8) |
| Patient Globalurteil (VAS 0-10), Median (IQR) | 5 (2-7,5) | 7 (4,8-9,3) | 4,8 (2,0-7,0) |
| JADAS10 (0-40), Median (IQR) | 17,5 (12- 23,8) | 23,4 (19-29,4) | 17 (16-22) |
| Kotherapie NSAR, n(%) | 52 (75,4%) | 26 (83,9%) | 25 (92,6%) |
| Kotherapie Steroide systemisch, n(%) | 26 (37,7%) | 8 (25,8%) | 8 (29,6%) |
| Steroidpulse, n(%) | 12 (17,4%) | 31 (100%) | 3 (12%) |
| Steroide i.a., n(%) | 15 (22,7%) | 1 (3,9%) | 27 (100%) |

Abbildung 1. JADAS-Ziel inaktive Krankheit ($\leq 2,7$) in den drei Strategie-Kohorten



Sicherheit und Wirksamkeit von Golimumab bei der Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis - Aktuelles aus dem BiKeR-Register

Angela Zimmer¹, Ariane Klein¹, Frank Dressler², Daniel Windschall³, Normi Brück⁴, Prasad Thomas Oommen⁵, Markus Hufnagel⁶, Dirk Föll⁷, Kirsten Minden⁸, Anton Hospach⁹, Gerd Horneff¹

¹Asklepios Kinderklinik, Kinderrheumatologie, St. Augustin, Germany

²Medizinische Hochschule Hannover, Kinderrheumatologie, Hannover, Germany

³St. Josef-Stift, Kinderrheumatologie, Sendenhorst, Germany

⁴Uniklinikum Dresden, Kinderrheumatologie, Dresden, Germany

⁵Uniklinikum Düsseldorf, Kinderrheumatologie, Düsseldorf, Germany

⁶Universitätsklinikum Freiburg, Kinderrheumatologie, Freiburg, Germany

⁷Universitätsklinikum Münster, Kinderrheumatologie, Münster, Germany

⁸Universitäts-Kinderklinik der Charité, Campus Virchow, Kinderrheumatologie, Berlin, Germany

⁹Olgahospital, Kinderrheumatologie, Stuttgart, Germany

Introduction:

Golimumab (GOL) ist für die Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (pJIA) bei Patienten ab zwei Jahren zugelassen. Die Daten zur Langzeitsicherheit von GOL in dieser Indikation sind begrenzt.

Methods:

In dieser fortlaufenden nicht-interventionellen Studie wurden klinische Charakteristika, Effizienz- und Sicherheitsparameter bei pJIA Patienten unter Therapie mit GOL im Vergleich mit alternativen Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (aTNFi, Etanercept (ETA) und Adalimumab (ADA)) oder Methotrexat (MTX, Biologika-naiv) anhand des deutschen Biologika-in-der-Kinderrheumatologie Registers (BiKeR) analysiert.

Results:

Insgesamt wurden 650 Patienten mit pJIA untersucht: 165 Patienten, die mit GOL behandelt wurden, 320, die mit einem alternativen TNFi (aTNFi) behandelt wurden und 165 Biologika-naive Patienten, die mit MTX behandelt wurden.

Bei der Baselinevisite hatten GOL-Patienten einen geringeren Gebrauch von systemischen Steroiden, eine längere Krankheitsdauer und waren häufiger mit Biologika vorbehandelt als Patienten der aTNFi-Kohorte. Die Krankheitsaktivität (gemessen an Anzahl aktiver Gelenke und JADAS10) glich in der GOL-Kohorte der aTNFi-Kohorte und war niedriger als in der MTX-Gruppe (Tabelle 1).

Die klinische Wirksamkeit von GOL bei pJIA wurde in 3-6 Monats-Intervallen ab Studienbeginn beobachtet. Der mittlere JADAS-10 sank von 10,9 ($\pm 6,6$) auf 3,5 ($\pm 4,3$) nach 24 Monaten. 81,6 % der über 24 Monate behandelten Patienten (38/165) erreichten eine minimale Krankheitsaktivität (JADAS10 ≤ 6) und 55,3 % der Patienten wiesen eine inaktive Erkrankung auf (JADAS10 $\leq 2,7$). Die PedACR 30/50/70/90-Ansprechraten nach 24 Monaten betragen jeweils 73,7/65,8/63,2/50,0 %. In der GOL-Kohorte wurden 16 SAEs gemeldet, verglichen mit 29 in der aTNFi-Kohorte und 10 in der MTX-Kohorte. In der GOL-Kohorte traten drei schwere Infektionen auf, in der aTNFi-Kohorte acht und in der MTX-Kohorte zwei. Zudem wurden wenige Autoimmunereignisse gemeldet: 7 in der GOL-Kohorte, 11 in der aTNFi-Kohorte und 9 in der MTX-Kohorte (Tabelle 1). Von den Patienten mit vorbestehender Uveitis zu Studienbeginn hatten 19/51 in der GOL-Kohorte und 10/38 in der aTNFi-Kohorte einen Uveitis-Schub. In der MTX-Kohorte gab es keine Fälle von vorbestehender Uveitis (Tabelle 1). In keiner der Kohorten wurden Malignome oder Todesfälle gemeldet.

Tabelle 1: Patientendemografie, klinische Parameter und unerwünschte Ereignisse

| | GOL N=165 | aTNFi N=320 | MTX N=165 | p-Wert |
|--|--------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------|
| Weibliches Geschlecht ° | 137(83.0) | 245(76.6) | 130(78.8) | n.a. |
| Alter (Jahre)# | 12.4 \pm 3.7 | 11.9 \pm 4.1 | 11.4 \pm 4.6 | n.a. |
| Erkrankungsdauer (Jahre)# | 7.1 \pm 4.3 | 4.2 \pm 3.8 | 1.3 \pm 2.2 | n.a. |
| RF neg. Polyarthritits ° | 89(53.9) | 166(51.9) | 106(64.2) | n.a. |
| RF pos. Polyarthritits ° | 8(4.9) | 40(12.5) | 25(15.2) | n.a. |
| Erweiterte Oligoarthritits ° | 61(37.0) | 101(31.6) | 28(17.0) | n.a. |
| Psoriasisarthritits° | 7(4.2) | 13(4.1) | 6(3.6) | n.a. |
| Vorbehandlung mit bDMARD ° | 133(80.6) | 71(22.2) | 0 | n.a. |
| Begleitend systemische Steroide ° | 22(13.3) | 74(23.1) | 68(41.2) | n.a. |
| Aktive Gelenke # | 3.9 \pm 4.8 | 5.0 \pm 6.3 | 9.6 \pm 7.6 | n.a. |
| CHAQ DI # | 0.4 \pm 0.5 | 0.5 \pm 0.6 | 0.7 \pm 0.6 | n.a. |
| JADAS10 # | 10.9 \pm 6.6 | 12.2 \pm 6.2 | 17.4 \pm 6.1 | n.a. |
| AE * | 253 101.7(89.9-115.1) | 641 89.0(82.4-96.2) | 282 98.2(87.4-110.3) | 0.07** 0.68*** |
| SAE * | 16 6.4(3.9-10.5) | 29 4.0(2.8-5.8) | 10 3.5(1.9-6.5) | 0.13** 0.13*** |
| Schwere Infektion * | 3 1.2(0.4-3.7) | 8 1.1(0.6-2.2) | 2 0.7(0.2-2.8) | 0.90** 0.55*** |
| Autoimmunprozess * | 7 2.8(1.3-5.9) | 11 1.5(0.8-2.8) | 9 3.1(1.6-6.0) | 0.21** 0.83*** |
| Patienten mit Uveitis als Vorerkrankung bei Therapiebeginn (n) | 51 | 38 | 0 | n.a. |
| Patienten mit Reaktivierung der Uveitis im Rahmen der Therapie (n, %) | 19 (37.3) | 10 (26.3) | 0 | n.a. |

Rheuma-Faktor (RF), biologic disease modifying antirheumatic drug (bDMARD), childhood health assessment questionnaire disability index (CHAQ Di), juvenile arthritis disease activity index (JADAS), adverse event (AE), ° n (%) zu Therapiebeginn, # mean±SD zu Therapiebeginn, * n, AE Rate/100PY (95% CI), **p-Wert GOL vs aTNFi, ***p-Wert GOL vs MTX.

Conclusion:

GOL- Patienten hatten eine längere Krankheitsdauer, waren zuvor häufiger mit anderen Biologika behandelt worden und zeigten ein gutes Therapieansprechen. SAE, SI und Autoimmunerkrankungen ergaben in allen drei Kohorten keine unerwarteten oder auffallend häufigen Ereignisse.

Disclosure Statement:

Angela Zimmer: none; Ariane Klein: none, Frank Dressler: Advisory Boards by Novartis and Mylan, Speakers bureau: Abbvie, Novartis, Pfizer, Advisory Boards Novartis and Mylan; Daniel Windschall: Grant/research support: Novartis, Roche, Pfizer, Abbvie, received honorary fees from Novartis, Pfizer, Abbvie, MEDAC, Roche, and Sobi; Normi Brueck: none; Prasad Thomas Oommen: received honorary fees from Novartis; Markus Hufnagel: Advisory Speaker: Novartis; Dirk Foell: Speakers bureau: Novartis, Sobi, Biontech, Werfen, Consultant of: Novartis, Sobi, Boehringer, Grant/research support from: Novartis, Sobi, Boehringer; Kirsten Minden: received honoraria from Pfizer, Novartis and medac; Anton Hospach: Consulting fees: Novartis, SOBI, Speakers bureau: Novartis and SOBI; Gerd Horneff: Advisory Speaker: Pfizer, Novartis, Sobi; Consultant MSD, Lilly; Grants Novartis, MSD, Roche; Speakers bureau: Pfizer, Roche, MSD, Sobi, GSK, Sanofi, AbbVie, Chugai, Bayer, Novartis, Grant/research support from: Pfizer, Roche, MSD, AbbVie, Chugai, Novartis

Acknowledgements: The authors thank Zhiping Huan, Rainer Berendes, Michael Borte, Ivan Földvari, Tilman Geikowski, Hermann Girschick, Johannes-Peter Haas, Maria Haller, Boris Hügler, Bernd-Ulrich Keck, Hans Kössel, Rolf-Michael Küster, Jürgen Quietzsch, Bettina Rogalski, Michael Rühlmann, Angelika Thon, Ralf Trauzeddel, Andreas Urban, Frank Weller-Heinemann for contributing to the BIKER-Registry and all patients and their families for participating in this observation

KI.15

Differences in clinical presentation between juvenile systemic sclerosis patients with diffuse and limited subtype. Results from the juvenile scleroderma inception cohort.

Ivan Foeldvari¹, Jens Klotsche², Kathryn Torok³, Ozgur Kasapcopur³, Amra Adrovic³, Brian Feldman³, Jordi Anton³, Sindhu Johnson³, Flavio Sztajn bok³, Maria Teresa Terreri³, Ana Paula Sakamoto³, Raju Khubchandani³, Valda Stanevicha^{3,4}, Dieneke Schonenberg³, Eslam Al-Abadi³, Ekaterina Alexeeva³, Maria Katsicas³, Sujata Sawhney³, Vanessa Smith³, Simone Appenzeller³, Tadey Avcin³, Mikhail Kostik³, Thomas Lehman³, Hana Malcova³, edoardo marrani³, Clare Pain³, Anjali Patwardhan³, W.-Alberto Sifuentes-Giraldo³, Natalia Vasquez-Canizares³, Sima Abu Al-Saoud³, Patricia Costa Reis³, Mahesh Janarthanan³, Dana Nemcova³, Maria Jose Santos³, Christina Battagliotti³, Lillemor Berntson³, Blanca Bica³, Juergen Brunner³, Despina Eleftheriou³, Liora Harel³, Gerd Horneff³, Daniela Kaiser³, Tilmann Kallinich³, Dragana Lazarevic³, Kirsten Minden², Farzana Nuruzzaman³, Siri Opsahl Hetlevik³, Mihaela Spirchez³, Yosef Uziel³, Nicola Helmus¹

¹Hamburg Centre for Pediatric and Adolescence Rheumatology, Hamburg, Germany

²German Rheumatism Research Center, Berlin, Germany

³jSSc collaborative group, Hamburg, Germany

⁴Riga Stradins University, University Children Hospital, Pediatric Department, Riga, Latvia

Einleitung:

In adult systemic sclerosis there are significant differences in clinical presentation of diffuse and limited subtype. In juvenile systemic sclerosis (jSSc) the differences are less prominent as we reviewed last time in a publication for the first 150 patients [1] of the juvenile scleroderma inception cohort (jSScC). The differences can change as the included number of patients is growing in the cohort.

Methoden:

We extracted data from the jSScC including patients who were enrolled till 1st of December 2023 into the cohort [1]. We compared the clinical characteristics, PRO and PhRO of the two subtypes and calculated statistical significance using chi-square test.

Ergebnisse:

253 patients were included in the study. 70% (n=177) of the patients had diffuse subtype. Around 70% of the patients were Caucasian in both groups. The median age of onset of Raynaud's were 10.1 in the djSSc and 11.8 years in the ljSSc. The median age at the time of the first non-Raynaud was 10.5 years in the djSSc and 12.0 years in the ljSSc. Looking at antibody profile the anti-centromere

antibodies were significantly more frequent in ljSSc (11% versus 3%, p=0.025). djSSc patients had significantly higher (Table 1.) Modified Rodnan skin score (16 versus 4, p=0.002), more frequently Gottron papules (32% versus 15%, p=0.004), with sclerodactyly (85% versus 54%, p <0.001), with telangiectasia (42% versus 21%, p=0.003), with history of ulceration (61% versus 30%, p<0.001), with decreased Body mass Index ≤ 2 standard deviation(19% versus 6%, p=0.008), and presence of joints with decreased range of motion (65% versus 46%, p=0.004). None of the patients had renal crisis. There was no significant difference in cardiopulmonary and gastrointestinal involvement. Looking at PRO and PhRO in all categories djSSc patients had significantly more severe disease (Table 2.).

Table 1

| Comparison diffuse/limited subtype at time of inclusion | Whole Group N=253 | Diffuse Subtype N=177 | Limited Subtype N=76 | P value |
|---|----------------------|--------------------------|-------------------------|---------|
| Female to Male Ratio | 3.7:1 (199/54) | 3.3:1 (136/41) | 4.8:1 (63/13) | |
| Median Disease duration (years), IQR | 2.5 (1 – 4.6) | 2.6 (1.3 – 4.6) | 2.0 (0.6 – 4.5) | |
| Median age at onset of Raynaud’s (years), IQR | 10.4 (7.3 – 13.0) | 10.1 (7.5 – 12.5) | 11.8 (7 – 13.6) | |
| Median age at onset of non-Raynaud’s (years), IQR | 10.9 (7.4 – 13.4) | 10.5 (7.4 – 12.6) | 12.0 (7.3 – 14.4) | |
| Autoantibody positivity: | | | | |
| Anti-centromere | 5% (9/178) | 3% (3/118) | 11% (6/57) | 0.025 |
| Cutaneous: | | | | |
| MRSS, median (IQR) | 10 (4 – 21) | 16 (8 – 26) | 4 (0 – 8) | 0.002 |
| Gottron Papules | 27% (66/249) | 32% (55/173) | 15% (11/76) | 0.004 |
| Sclerodactyly | 75% (181/240) | 85% (142/168) | 54% (39/72) | <0.001 |
| Vascular: | | | | |
| Telangiectasia | 35% (81/230) | 42% (66/159) | 21% (15/71) | 0.003 |
| History of ulceration | 52% (129/250) | 61% (107/176) | 30% (22/74) | <0.001 |
| Gastrointestinal Involvement: | | | | |
| BMI $\leq - 2$ z score | 15% (35/234) | 19% (31/163) | 6% (4/71) | 0.008 |
| Joint manifestations: | | | | |
| Joints with decreased range | 60% (150/252) | 65% (115/176) | 46% (35/76) | 0.004 |

IQR: interquartile range, 25th-75th%; MRSS: Modified Rodnan skin score; BMI: Body Mass Index

Table 2.

| Physician Reported* (median, IQR) | | | | |
|--|-----------------------|-----------------------|----------------------|--------|
| Physician global disease activity | 30 (20 – 45) n=217 | 35 (20– 50) n=156 | 20 (10 – 30) n=61 | <0.001 |
| Physician global disease damage | 30 (15 – 45) n=215 | 30 (20 – 50) n=156 | 20 (5 – 30) n=59 | 0.018 |
| Physician ulceration activity | 0 (0 – 15) n=236 | 5 (0 – 20) n=172 | 0 (0 – 0) n=64 | <0.001 |
| Patient Reported* (median, IQR) | | | | |
| Patient global disease activity | 40 (20 – 55) n=196 | 40 (20 – 55) n=145 | 30 (15 – 53) n=51 | 0.046 |
| Patient global disease damage | 35 (15 – 58) n=195 | 40 (20 – 60) n=144 | 25 (8 – 53) n=51 | 0.003 |
| Patient Raynaud activity | 30 (10 – 60) n=220 | 30 (10 – 60) n=161 | 20 (0 – 58) n=59 | 0.026 |
| Patient ulceration activity | 0 (0 – 30) n=221 | 10 (0 – 30) n=161 | 0 (0 – 20) n=60 | <0.001 |

All Physician and patient reported measures are VAS scales 0-100mm (min-max); IQR: interquartile range, 25th-75th%

Schlussfolgerung:

This results present a different organ involvement pattern form adults. Despite more severe disease according to patient and physician reported outcomes, we found no significant differences in the cardiopulmonary and gastrointestinal involvement between the subtypes. The antibody profile anti-Sc170 and anti-PMscl was not different between subtypes either.

Quellenangaben:

- [1] Foeldvari I, Klotsche J, Kasapcopur O, et al. Differences Sustained Between Diffuse and Limited Forms of Juvenile Systemic Sclerosis in an Expanded International Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Oct;74(10):1575-1584.

KI.16

Phase 1 Studie mit Canakinumab zur steroidfreien Erstlinientherapie bei systemischer juveniler idiopathischer Arthritis

Gerd Horneff¹, Ariane Klein¹, Tilmann Kallinich², Frank Weller-Heinemann³, Ralf Trauzeddel⁴, Markus Hufnagel⁵, Dirk Föll⁶

¹Asklepios Klinik, Sankt Augustin

²Charite, Berlin, Germany

³Klinikum Bremen-Mitte, Bremen, Germany

⁴Helios Klinik, Berlin, Germany

⁵Universitätsklinikum Freiburg, F

⁶Unversitätsklinik Münster, Münster, Germany

Einführung:

Die systemische juvenile idiopathische Arthritis (sJIA) ist gekennzeichnet durch das Vorhandensein von Arthritis und systemischen Symptomen, wie zirkadian variablen Fieberspitzen, flüchtigem Exanthem, Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie und Serositis. Die sJIA und das Still-Syndrom, das auch Fälle mit fehlender Arthritis umfasst, werden als Teile eines Krankheitsspektrums aufgefasst. In einer prospektiven Open-Label-Studie zur frühen Behandlung mit täglichen Injektionen von rekombinantem IL-1Ra bei 20 konsekutiven Patienten mit neu aufgetretener sJIA konnte eine hohe Ansprechrate ohne Kortikosteroide und bei einem Großteil der Patienten konnte die IL1-Inhibitor-Therapie vollständig abgesetzt werden (1).

Methoden:

In einer multizentrischen zweiphasigen offenen, einarmigen Studie erhielten 20 neu diagnostizierte sJIA / juvenile Still-Patienten, die nicht mit Kortikosteroiden vorbehandelt worden waren, Canakinumab (4 mg/Kg bis zu einer Höchstmenge von 150 mg s.c. Q4W) für 12 Wochen (Behandlungsphase). Patienten mit einer Steroidexposition von > 3 Tagen und solche mit Anzeichen eines Makrophagenaktivierungssyndroms (MAS) wurden ausgeschlossen. Die Therapie-freie Beobachtungsphase reichte von Woche 12 bis Woche 52. Patienten, die nicht auf die Behandlung ansprachen oder Krankheitsschübe aufwiesen wurde eine Routinebehandlung angeboten.

Ergebnisse:

20 Patienten, die alle Einschlusskriterien, aber keine Ausschlusskriterien erfüllten, wurden in dies Studie aufgenommen (Tabelle 1). 18/20 Patienten entfieberten unmittelbar nach der ersten s.c. Applikation von Canakinumab. Non-Responder erhielten sowohl Steroide (n=1) als auch Steroide und

Routinebehandlung mit Canakinumab (n=1). Ein Patient erreichte nach einer einzigen Canakinumab-Injektion im Monat 3 eine inaktive Krankheit und wurde aufgrund einer wahrscheinlichen allergischen Hautreaktion nicht weiter behandelt. 14/18 Patienten haben die Behandlungsphase der Studie bereits beendet (Monat 3), mit einem inaktiven Krankheitszustand abgeschlossen und sind in Studienphase 2 eingetreten. In Studienphase 2 gab es bislang zwei Schübe (in Woche 18 und Woche 36). Bei einem dritten Patienten wurde in Woche 16 ein MAS diagnostiziert, das erfolgreich behandelt wurde. 10/13 Patienten erreichten in Woche 24 eine arzneimittelfreie Remission, und bisher haben 6 Patienten die Beobachtungsphase in medikamentenfreier Remission beendet. 63 unerwünschte Ereignisse (AE) wurden bei 15 von 20 Patienten gemeldet. Es gab 2 schwerwiegende SAEs (je 1 MAS und Krankheitsschub, jeweils nicht im Zusammenhang mit dem Studienmedikament). 1 Patient brach die Behandlung wegen einer wahrscheinlichen allergischen Hautreaktion ab. Außerdem traten 14 Infektionen (am häufigsten Infektionen der oberen Atemwege) eine Zytopenie und zwei Reaktionen an der Injektionsstelle auf. Es gab keine Todesfälle in dieser Studie.

Schlussfolgerung:

Die Erstlinienbehandlung mit Canakinumab bei neu diagnostizierten sJIA/Still-Syndrom-Patienten führt zu einer hohen Ansprechrate. Nur wenige Patienten sprachen nicht unmittelbar auf die Behandlung an. Nach Absetzen von Canakinumab traten bei 2/16 Patienten Schübe auf. Ein Patient entwickelte nach dem Absetzen von Canakinumab ein MAS, das erfolgreich behandelt wurde. Die steroidfreie Erstlinienbehandlung mit Canakinumab führte zu einer hohen Ansprechrate und einer medikamentenfreien Remission bei einer beträchtlichen Anzahl von Patienten. Die Beobachtung ist noch nicht abgeschlossen.

.1 Vastert SJ, de Jager W, Noordman BJ, Holzinger D, Kuis W, Prakken BJ, Wulffraat NM. Effectiveness of first-line treatment with recombinant interleukin-1 receptor antagonist in steroid-naive patients with new-onset systemic juvenile idiopathic arthritis: results of a prospective cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Apr;66(4):1034-43. doi: 10.1002/art.38296. PMID: 24757154.

Tabelle 1: Patientencharakteristika bei Therapiestart

| | N (Rate) / Mittelwert +/- SD |
|---------------------------------------|------------------------------|
| N (männlich) | 20 (65%) |
| Ethnik_europäisch | 16 (80%) |
| Alter, Jahre | 9.1+/- 5.3 |
| Krankheitsdauer (Monate) | 1.2+/- 0.5 |
| Vorbehandlung mit NSAR | 15 (75%) |
| Vorbehandlung mit Steroiden, oral* | 3 (15%) |
| Vorbehandlung mit iv Immunoglobulinen | 3 (15%) |
| Schmerzhafte Gelenke (n+/-SD) | 3.1+/-3.4 |
| Aktive Gelenke (n+/-SD) | 3.8+/-4.1 |
| Patient Globalurteil VAS (n+/-SD) | 6.9+/-1.6 |
| Arzt Globalurteil VAS (n+/-SD) | 6.0+/-1.3 |
| Fieber | 19 (95%) |
| Exanthem | 16 (80%) |
| Serositis | 5 (2%) |
| Splenomegalie | 11 (55%) |
| Lymphadenopathie | 8 (40%) |
| Anzahl systemischer Manifestationen | 3.0+/-1.1 |
| sJADAS10 | 22.5 +/-5.8 |

*max 3 Tage

Abbildung 1. sJADA19 (Median;IQR)

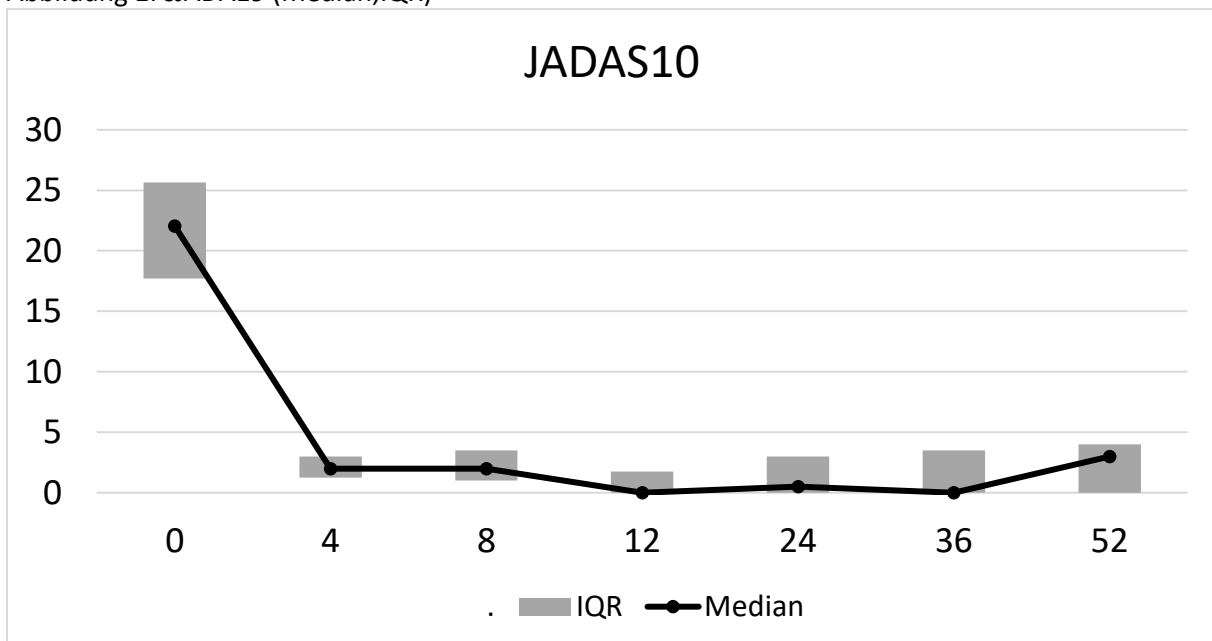
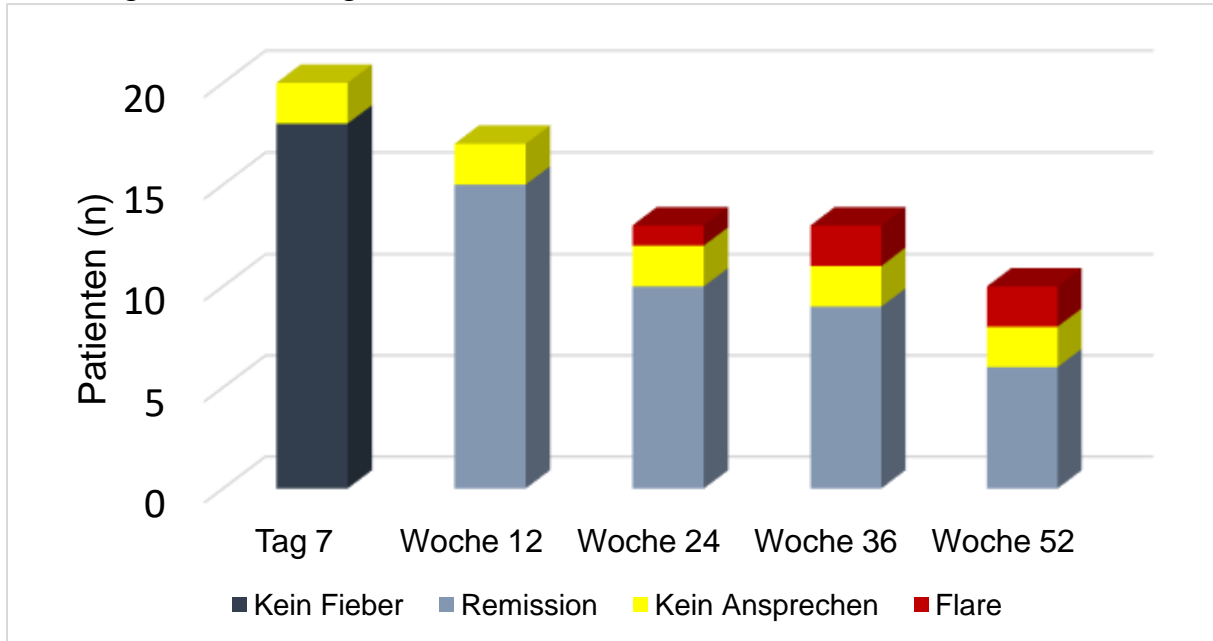


Abbildung 2: Erreichte Targets



KI.17

Is there a difference in the number of involved organ systems between juvenile diffuse and limited subtype systemic sclerosis patients?

Ivan Foeldvari¹, Jens Klotsche², Kathryn Torok³, Ozgur Kasapcopur³, Amra Adrovic³, Brian Feldman³, Jordi Anton³, Sindhu Johnson³, Flavio Sztajn bok³, Maria Teresa Terreri³, Ana Paula Sakamoto³, Raju Khubchandani³, Valda Stanevicha³, Dienneke Schonenberg³, Eslam Al-Abadi³, Ekaterina Alexeeva³, Maria Katsicas³, Sujata Sawhney³, Vanessa Smith³, Simone Appenzeller³, Tadey Avcin³, Mikhail Kostik³, Thomas Lehman³, Hana Malcova³, edoardo marrani³, Clare Pain³, Anjali Patwardhan³, W.-Alberto Sifuentes-Giraldo³, Natalia Vasquez-Canizares³, Sima Abu Al-Saoud³, Patricia Costa Reis³, Mahesh Janarthanan³, Dana Nemcova³, Maria Jose Santos³, Christina Battagliotti³, Lillemor Berntson³, Blanca Bica³, Juergen Brunner³, Despina Eleftheriou³, Liora Harel³, Gerd Horneff³, Daniela Kaiser³, Tilmann Kallinich³, Dragana Lazarevic³, Kirsten Minden², Farzana Nuruzzaman³, Siri Opsahl Hetlevik³, Mihaela Spirchez³, Yosef Uziel³, Nicola Helmus¹

¹Hamburg Centre for Pediatric and Adolescence Rheumatology, Hamburg, Germany

²German Rheumatism Research Center, Berlin, Germany

³JSSc collaborative group, Hamburg, Germany

Einleitung:

Juvenile systemic sclerosis (jSSc) is an orphan disease with a prevalence of 3 in 1 000 000 children. In adult patients diffuse subtype is associated with higher number of organ systems involvement. In a CARRA North American study, it was noted that 38% of jSSc patients had four or more organ systems involved. This topic has not yet been assessed in a large juvenile scleroderma inception cohort (jSSc) cohort.

Methoden:

The jSSc is a prospective cohort including patients, who fulfill the adult SSc criteria[1], with first non-Raynaud symptom before the age of 16 years and under 18 years of age at the time of inclusion. We reviewed the number of organ systems involved at the time of inclusion into the cohort. The categorization of the organ system involvement was skin, vascular, muscular, articular, pulmonary, cardiac, gastrointestinal, renal and nervous system. We compared the number of involved systems between diffuse and limited jSSc subtype.

Ergebnisse:

Until 1st of December 2023, 253 patients were enrolled and 177 of them had diffuse subtype. The median age at the onset of Raynaud's was 10.4 years. The median age of the first non-Raynaud organ

involvement was 10.9 years. The median disease duration was 2.5 years. The distribution of the cumulative organ involvement in the whole group and in the diffuse and limited subtype can be seen in table 1. Similar to the CARRA study, a large number of jSSc patient had 4 or more organ systems involved, almost half of the cohort (46%). There was no significant difference between the cumulative number of organ systems involved between the SSc subtypes in the Inception cohort.

| Comparison of diffuse/limited jSSc at time of inclusion in the cohort | Whole Group N=253 | Diffuse Subtype N=177 | Limited Subtype N=76 | P value |
|---|-------------------|-----------------------|----------------------|---------|
| Number of organs involved | | | | 0.229 |
| 1 | 5% (13/253) | 3% (5/177) | 11% (8/76) | |
| 2 | 21% (52/253) | 20% (35/177) | 22% (17/76) | |
| 3 | 28% (72/253) | 29% (51/177) | 28% (21/76) | |
| 4 | 23% (59/253) | 24% (43/177) | 21% (16/76) | |
| 5 | 16% (40/253) | 18% (31/177) | 12% (9/76) | |
| 6 | 6% (15/253) | 6% (11/177) | 5% (4/76) | |
| 7 | 1% (2/253) | 1% (1/177) | 1% (1/76) | |
| 8 | 0% (0/253) | 0% (0/177) | 0% (0/76) | |
| 9 | 0% (0/253) | 0% (0/177) | 0% (0/76) | |

Schlussfolgerung:

In this largest jSSc cohort in the world, approximately half the enrolled children have 4 or more organ systems involved, which highlights the overall severity of the disease. There was no significant difference in jSSc children skin subtypes, lcSSc or dcSSc regarding, the cumulative number of organ systems involved, although as shown in our publications[2] the diffuse subtype presented more severe disease.

Quellenangaben:

- [1] van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2013 Nov;72(11):1747-55.
- [2] Foeldvari I, Klotsche J, Kasapcopur O, et al. Differences Sustained Between Diffuse and Limited Forms of Juvenile Systemic Sclerosis in an Expanded International Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2022 Oct;74(10):1575-1584.

Kardiologische Komplikationen bei Kindern mit Kollagenosen. Single-Center Erfahrung.

Kristina Rücklova¹, Anita Heinkele¹, Katharina Messerle², Friederike Blankenburg¹, Heiner Felix Latus³, Anton Hospach¹

¹Klinikum Stuttgart, Zentrum für Pädiatrische Rheumatologie am Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Germany

²Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Germany

³Klinikum Stuttgart, Zentrum für Angeborene Herzfehler Stuttgart, Pädiatrische Intensivmedizin, Pneumologie und Allergologie, Stuttgart, Germany

Einleitung:

Kollagenosen wie systemischer Lupus erythematosus (SLE), juvenile Dermatomyositis (JDM), systemische Sklerose (SSc) und Mischkollagenosen (MCTD) sind in 3-40% bei erwachsenen Patienten mit kardiologischen Komplikationen assoziiert. Dabei handelt es sich vor allem um eine Perikarditis, Myokarditis, selten Libman-Sacks Endokarditis, pulmonale Hypertonie und frühzeitige Atherosklerose. Das Ziel der vorliegenden Studie war eine Analyse der Häufigkeit und des Schweregrades der kardiologischen Komplikationen von Patienten mit Kollagenosen. Langfristig soll damit eine Verbesserung kardiologisches Monitorings dieser Patientengruppe erreicht werden.

Methoden:

Retrospektiv wurden alle mit SLE, JDM, SSc und MCTD diagnostizierten Patienten in unserem Zentrum von 2010 bis 2023 einbezogen. Dabei wurden folgende Parameter untersucht: EKG, Echokardiographie und Laborbefunde (insbesondere Troponin und LDL Cholesterin) bei Diagnosestellung sowie im Verlauf.

Ergebnisse:

Insgesamt wurde bei 33 Kindern (31 Mädchen, Altersmedian 14 Jahre) ein SLE diagnostiziert. Davon 11 (33%) entwickelten folgende kardiologische Komplikationen: Perikarditis (4/11), Repolarisationsveränderungen im EKG (3/11) und Mitralklappeninsuffizienz (2/11). Eine Patientin benötigte akut einen Mitralklappenersatz. Ein Patient verstarb an einem Herzinfarkt, einer an Herzversagen im Rahmen einer Basilar meningitis. Bei Kindern mit JDM (insgesamt 21, 13 Mädchen, Altersmedian 7 Jahre) entwickelten 3/21 (14%) eine leichte Herzbeteiligung ohne Herzmuskeldysfunktion. Dabei wurde kein MRT zur Myokarditis Sicherung durchgeführt. Davon hatte nur ein Patient kurzfristig erhöhten Troponin, alle hatten signifikante Repolarisationsveränderungen im EKG. Eine SSc und MCTD/Überlappungssyndrom wurde bei 5 und 4 Mädchen diagnostiziert.

Hierbei waren keine manifestierte Herzkomplicationen bis zum aktuellen Zeitpunkt nachweisbar. Die Herzenzyme wurden selten und unabhängig von der Symptomatik untersucht. Der Lipidstatus wurde nur bei 16 Patienten mit SLE bestimmt. Der LDL Cholesterin >129 mg/dl als kardiovaskulärer Risikofaktor wurde bei 2/16 (13%) Patienten nachgewiesen.

Schlussfolgerung:

Die Prävalenz von kardiologischen Komplikationen bei Kindern mit Kollagenosen war in unserem Zentrum 14/63 (22%). Insgesamt 4 Patienten hatten eine moderate bis schwere Herzbeteiligung mit permanenten Folgeschäden, alle wurden mit SLE diagnostiziert. Anhand dieser Studie sehen wir den Bedarf für ein engmaschiges kardiologisches Monitoring insbesondere in SLE Patienten. Für SLE Patienten erwägen wir zudem systemisch das Lipidstatus im Hinblick auf das erhöhte kardiovaskuläre Risiko zu bestimmen.

Guidance for stem cell therapy for juvenile systemic sclerosis patients

Ivan Foeldvari¹, Kathryn Torok², Juliana Silva³, Paulina Horvei², Christopher P. Denton⁴, Franziska Roser², Tamas Constantin⁵, Patricia Costa Reis⁶, Megan Curran⁷, Maurizio Cutolo⁸, Jörg Henes⁹, Bernd Hinrichs¹⁰, Kim Fligelstone¹¹, Suzanne Li¹², Susan Maillard³, Pia Moinzadeh¹³, Catherine Orteu¹⁴, Clare Pain¹⁵, Clarissa Pilkington³, Linda Schraven¹⁶, Vanessa Smith¹⁷

¹Hamburg Centre for Pediatric and Adolescence Rheumatology, Hamburg, Germany

²University of Pittsburgh and University of Pittsburgh Medical Center Children's Hospital of Pittsburgh, Pittsburgh, United States

³Great Ormond Street Hospital, London, Vereinigtes Königreich

⁴UCL Division of Medicine, Royal Free London NHS Foundation Trust, London, Vereinigtes Königreich

⁵Unit of Pediatric Rheumatology, Tűzoltó Street Department, Pediatric Centre, Semmelweis University, Budapest, Hungary

⁶Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

⁷Children's Hospital Colorado, Colorado, United States

⁸University of Genoa and IRCCS San Martino Polyclinic Hospital, Genoa, Italy

⁹University Medical Center Tuebingen, Tuebingen, Germany

¹⁰Children's pulmonology, Asklepios Klinik Nord – Heidberg, Hamburg, Germany

¹¹FESCA, London, Vereinigtes Königreich

¹²Hackensack University Medical Center, Hackensack, United States

¹³University Hospital Cologne, Cologne, Germany

¹⁴Royal Free London NHS Foundation Trust, London, Vereinigtes Königreich

¹⁵Alder Hey Children's Foundation NHS Trust, Liverpool, Vereinigtes Königreich

¹⁶Dutch representative of Fesca, London, Vereinigtes Königreich

¹⁷Ghent University, Ghent, Belgium

Einleitung:

Hemopoetic stem cell transplantation (HSTC) and cellular therapies(CT) are a promising therapeutic options for adult and for juvenile systemic sclerosis (jSSc) patients. Currently, studies regarding efficacy of this procedure are derived mostly from adult patients. As pediatric patients have a unique potential to recover and remodel, the applicability of the adult stem cell transplant criteria to pediatric patients with jSSc is unclear / unknown and may be too stringent.

Methoden:

At a multidisciplinary expert workshop conducted in Hamburg Germany in December 2023, adult and pediatric data were reviewed regarding indications and effectiveness of HSCT and CT. We discussed the extent adult data and criteria can be extrapolated to juvenile patients, and its limitations. In the

consensus meeting, we formulated, based on nominal group technique, a guidance regarding HSCT and CT in jSSc patients.

Ergebnisse:

The following statements were voted by the multidisciplinary committee of experts:

1. All types of jSSc can be considered for a haematopoietic stem cell transplant or CT regardless of disease duration. 17/17 voted yes.
2. All types of juvenile systemic sclerosis (limited cutaneous, diffuse cutaneous, overlap and sine scleroderma) can be considered. 17/17 voted yes.
3. To be considered for HSCT or CT the patient should have:
 - a. Progression of disease or lack of improvement despite treatment with ≥ 2 disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). 17/17 voted yes.
 - b. Moderate or severe disease. 17/17 voted yes.
 - c. Been assessed by a multidisciplinary team with expertise in jSSc. 17/17 voted yes.
4. In addition to above, patients with jSSc should have ≥ 1 of the following:
 - a. Moderate or severe skin involvement or progression of skin thickening. 17/17 voted yes.
 - b. Moderate or severe interstitial lung disease, moderate or severe respiratory impairment or progression of interstitial lung disease. 16 voted yes, 1 abstained.
 - c. Moderate or severe myositis/myopathy, or progression of myositis/myopathy. 17/17 voted yes.
 - d. Moderate or severe cardiac involvement or progression of cardiac involvement. 17/17 voted yes.
5. The following are additional considerations:
 - a. Moderate or severe gastrointestinal dysfunction or progression of gastrointestinal dysfunction. 16/16 voted yes.
 - b. Moderate or severe arthritis/arthropathy or progression of arthritis/arthropathy. 14 voted yes, 2 abstained.
 - c. Moderate or severe cutaneous ulceration or progression of cutaneous ulceration. 12 voted yes, 1 voted no, 3 abstained.
6. When considering stem cell transplant or CT (in regards to 4 and 5), greater importance was attributed to progression rather than degree of severity by the expert panel. 16 voted yes.
7. Paediatric patients have a unique potential to recover and remodel, the applicability of the adult HSCT criteria to paediatric patients with jSSc is unclear/unknown and may be too stringent. The expert panel defers the decision on who should be excluded from stem cell transplantation or CT to the local paediatric bone marrow transplant team. 15/15 voted yes.

Schlussfolgerung:

We established a guidance for HSCT and CT for jSSc, which will help worldwide to standardize the inclusion criteria and make the results of the future procedures more comparable. We hope that HSCT and CT will have standardized exclusion criteria and transplant protocols to enable data collection, interpretation and improve outcomes and care.

Efficacy of the dorsal knee extension orthosis after gonarthrosis: a retrospective analysis

Daniel Windschall^{1,2}, Anja Blöthe¹, Antje Bannick¹, Christine Fischer¹, Helen Grulke¹, Verena Matthey¹, Zülch Lea¹, Katrin Wichmann¹, Faekah Gohar¹

¹St. Josef-Stift Sendenhorst, Paediatric Rheumatology, Sendenhorst, Germany

²Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Medical Faculty, Halle (Saale), Germany

Introduction:

Acute and chronic knee arthritis in juvenile idiopathic arthritis (JIA) can result in joint contractures due to muscle and ligament shortening. Use of the overnight dorsal knee extension orthosis (KO) can help reverse extension deficits (ED). However, few studies quantify their efficacy in JIA.

Methods:

JIA patients treated with a KO after intra-articular cortisone application (IACA) for gonarthrosis between 03/2015 – 03/2023 were included. Exclusion criteria were: no follow-up (FU) after KO initiation, no documented end date with ED and/or co-existing valgus deformity. Disease characteristics and passive ED (examined by specialised physiotherapists) were analysed.

Results:

20 patients (75% female) aged median 2.4 (range 1-5) years at JIA diagnosis with 23 affected knees were analysed. Oligoarthritis persistent (n=12), Oligo-extended arthritis (n=1) and seronegative Polyarthritis (n=7) was diagnosed at median 4 (range 0-25) months prior to KO start. All patients were DMARD/BMARD naïve. At KO start, 5/23 knees had had a previous gonarthrosis episode with IACA. The ED at KO start was: maximal 0° (6/23 knees), 0-5° (4/23), 6-10° (5/23), 11-20° (4/23) and >20° (4/23). Change in ED at FU is shown (**Table 1**). The duration of KO treatment was a median 6 (3-17) months and in 11/23 knees KO could be ended at FU-1. At treatment end, 17/23 (74%) knees had an overextension of $\geq 5^\circ$, and 6/23 (24%) reached 0-4°. No knees had persistent extension deficits or worsened flexion.

Table 1

| | Follow-up 1 (Median 4 months, Range 2-13) | Follow-up 2 (7, 3-10) | Follow-up 3 (10, 6-12) | Follow-up 3 (11, 4-16) |
|----------------------------------|--|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
| N, knee | n=23/23 | n=12/23 | n=6/23 | n=4/23 |
| Range of Extension, n (%) | | | | |
| Overextension | 10 (43) | 9 (75) | 2 (33) | 3 (75) |
| At least 0° extension | 10 (43) | 1 (8) | 4 (67) | 1 (25) |
| Improved but persistent ED | 3 (13) | 2 (17) | | |
| No change | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Worse ED | 0 | 0 | 0 | 0 |
| KO ended at FU, n | 11/23 | 6/12 | 2/6 | 4/4 |

Conclusion:

All knees were without ED by treatment end without complications in this small study, supporting the use of KO for the treatment of knee ED after IACA in patients with JIA. Many also achieved overextension, which requires manual training (by physiotherapists/family) in parallel to the KO. A prospective study to further examine the effectiveness and also the acceptance of the KO is planned.

Disclosure Statement:

FG has received a grant from the GKJR for a prospective study into the effectiveness and acceptance of dorsal knee extension orthoses.

KI.21

Colchicine intolerance in Autoinflammatory Diseases: A real world data from Autoinflammation Center (ArcT) Uniklinik Tübingen

Fehime Kara Eroğlu¹¹, Ozlem Satirer¹, Oana Buzoianu¹, Christiane Reiser¹, Jasmin B. Kümmerle-Deschner¹

¹Uniklinik Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Zentrum für Kinderrheumatologie, Tübingen, Germany

Einleitung:

Colchicine is the mainstay treatment of many autoinflammatory diseases especially of FMF. It is generally accepted as a cheap, safe and effective treatment; however, colchicine intolerance (CI) is a frequent problem in daily practice. Although CI is usually not persistent, it may prevent reaching effective dosage in a substantial number of patients causing decreased quality of life. In pediatric practice there are many unknowns on the definition, prevalence and risk factors of CI. In this study, we aimed to characterize the frequency and characteristics of CI in our center and to improve our daily practice with this frequent problem.

Methoden:

This is a single center longitudinal study recruiting all the children (0-18 years) who were treated with colchicine at least 6 months. CI was defined according to Ozen et al.¹

Ergebnisse:

A total of 194 patients included in this study. The patient characteristics were showed in Table I. Overall 50 (25,8%) of patients had CI: 37 (74%) gastrointestinal symptoms with 37 abdominal pain, 36 (72%) diarrhea, 12 (24%) liver toxicity, 1 myopathy. 34% of the patients had transient symptoms which improve with lactose- free diet or transient pause of the drug, however 66% of patients with CI had persistent symptoms (more than 3 months) and colchicine preparate was changed (60%). Colchicine should be stopped in 9 patients and among them 6 patients needed biologics. It is noteworthy that 5/12 patients with liver toxicity had obesity as a comorbidity. Patients who are diagnosed less than 4 years of age have significantly more colchicine intolerance compared to patients who were diagnosed more than 4 years of age (p 0,013). There was no significant difference according to disease groups; 29,6% of FMF, 23,2% PFAPA and 30,8% of CAPS patients were colchicine intolerant.

Schlussfolgerung:

In this single center study CI was observed in 25,8% of patients, much higher to previous studies in adults and children. Further studies should be planned to decipher the pathogenesis and management of CI.

Quellenangaben:

1Seza Özen, Erdal Sag, Eldad Ben-Chetrit, Marco Gattorno, Ahmet Gül, Philip J Hashkes, Isabelle Kone-Paut, Helen J Lachmann, Elena Tsitsami, Marinka Twilt, Fabrizio de Benedetti, Jasmin B Kuemmerle-Deschner, Defining colchicine resistance/intolerance in patients with familial Mediterranean fever: a modified-Delphi consensus approach, *Rheumatology*, Volume 60, Issue 8, August 2021, Pages 3799–3808, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa863>

IL-6 Hemmung mit Tocilizumab versus Tumornekrosefaktor α -Hemmung bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis. 36-Monats-Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit aus einer Vergleichsstudie des BIKER-Registers

Ariane Klein^{1,2}, Angela Zimmer¹, Anton Hospach³, Frank Weller-Heinemann⁴, Christiane Reiser^{5,6}, Jasmin B. Kümmerle-Deschner⁵, Maria Fasshauer⁷, Kirsten Minden⁸, Ivan Foeldvari⁹, Christoph Rietschel¹⁰, Daniel Windschall^{11,12}, Ralf Trauzeddel¹³, Markus Hufnagel¹⁴, Dirk Föll¹⁵, Rainer Berendes¹⁶, Gundula Dr. Böschow¹⁷, Prasad Thomas Oommen¹⁸, Frank Dressler¹⁹, Gerd Horneff¹²

¹Kinderklinik Sankt Augustin, Sankt Augustin, Germany

²Medizinische Fakultät Universität Köln, Köln, Germany

³Klinikum Stuttgart Olgahospital, Stuttgart, Germany

⁴Klinikum Bremen Mitte, Bremen, Germany

⁵Kinderklinik Universität Tübingen, Tübingen, Germany

⁶University Hospital Tuebingen, Division of Paediatric Rheumatology, Department of Paediatrics and Autoinflammation reference Center Tuebingen (arcT), Tübingen, Germany

⁷Klinikum Sankt Georg, Leipzig, Germany

⁸Charite, Berlin, Germany

⁹Hamburger Zentrum für Kinderrheumatologie, Hamburg, Germany

¹⁰Clementine Kinderklinik, Frankfurt, Germany

¹¹St Josef Stift Sendenhorst, Pädiatrische und Adoleszenten Rheumatologie, Sendenhorst, Germany

¹²Medizinische Fakultät Martin-Luther-Universität HalleWittenberg, HalleWittenberg, Germany

¹³Helios Klinik Berlin-Buch, Berlin, Germany

¹⁴Universitäts Kinderklinik Freiburg, Freiburg, Germany

¹⁵Universitäts Kinderklinik Münster, Münster, Germany

¹⁶Klinikum St. Marien, Landshut, Germany

¹⁷Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Cottbus, Germany

¹⁸Universitäts Kinderklinik Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

¹⁹Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

Einleitung:

Tocilizumab (TCZ) ist seit 2013 für die Behandlung der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) zugelassen. Es liegen nur wenige Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit/Sicherheit bei Langzeitbehandlung vor.

Methoden:

BIKER WA 29358 ist eine multizentrische, beobachtende Kohortenstudie, die Patienten mit polyartikulärer JIA in Deutschland einschließt, die zwischen 2015 und 2020 eine Behandlung mit TCZ

oder einem zugelassenen TNF-Inhibitor (TNFi) begannen. Parameter für das Therapieansprechen waren die JADAS-10-basierte inaktive Erkrankung, sowie niedrige Krankheitsaktivität nach 12, 24 und 36 Monaten. Die Sicherheit wurde anhand von Raten unerwünschter Ereignisse (AE) beurteilt.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 342 Teilnehmern (TCZ, n=171; TNFi, n=171) rekrutiert, für die nun 3-Jahresdaten vorliegen. TCZ wurde bei der Mehrheit der Patienten (84 %) als Zweitlinien-Biologikum eingesetzt, während TNFi meist Erstlinien-Biologika waren (86 %). Daher waren die Patienten, die mit der Behandlung mit TCZ begannen, älter und hatten eine längere Krankheitsdauer. Zu Beginn der Studie erhielten deutlich mehr Patienten TCZ intravenös (72,5 %) als subkutan (27,5 %); dies änderte sich im Laufe der Studie (intravenös 43 %/subkutan 57 %). Bei Patienten unter Therapie (PPP) war der Anteil in den TCZ/TNFi-Behandlungsgruppen, die nach 36 Monaten eine inaktive Erkrankung nach JADAS-10 erreichten 86/45% in der Erstlinienbehandlung und 57/50% bei Patienten in der Zweitlinienbehandlung. Zumindest eine niedrige Krankheitsaktivität (LDA) nach JADAS-10 wurde bei 100/68% der Erstlinien- und 77/88% der Zweitlinien-Nutzer von TCZ/TNFi erreicht. Es wurde kein signifikanter Unterschied zwischen subkutaner und intravenöser Verabreichung von TCZ festgestellt bezüglich JADAS-10 inaktiver Erkrankung und niedriger Krankheitsaktivität.

Die Sicherheit wurde anhand der gemeldeten Nebenwirkungen bewertet (Tabelle 1): 128 (75 %) Patienten in der TCZ-Kohorte und 126 (74 %) Patienten in der TNFi-Kohorte berichteten mindestens 1 AE. Die AE-Rate war in beiden Kohorten ähnlich (85 vs. 76/100 Patientenjahre (PJ), RR 1,1 (95%CI 0,96-1,3), Wald-Test), aber die Rate der schwerwiegenden AE war in der TCZ-Kohorte höher (3,9 vs. 1,1/100 PY; RR 3,6 (95%CI 1,3-10). Es wurde keine opportunistische Infektion gemeldet. Zytopenien traten in der TCZ-Kohorte häufiger auf (RR 5,3 (95%CI 1,5-18,5)), Uveitis und Reaktionen an der Injektionsstelle waren in der TNFi-Kohorte häufiger (RR 0,2 (95%CI 0,07-0,84) und RR 0,65 (95%CI 0,3-1,5). In dieser Kohorte wurde während der gesamten Beobachtungszeit bisher kein Malignom oder Todesfall gemeldet. In der TCZ-Kohorte kam es in der Nachbeobachtungsphase nach 90 Tagen nach Absetzen von TCZ zu einer Schwangerschaft, bei der ein gesundes Kind geboren wurde. In der Kontrollkohorte wurden zwei Schwangerschaften dokumentiert: In einem Fall kam ein gesundes Kind zur Welt, im anderen Fall wurde die Schwangerschaft abgebrochen. In der TCZ-Kohorte wurde bei 110 Patienten (64 %) die Behandlung beendet, bei 53 aufgrund mangelnder Wirksamkeit, bei 37 aufgrund einer Remission und bei 11 Patienten aufgrund von Unverträglichkeit.

Schlussfolgerung:

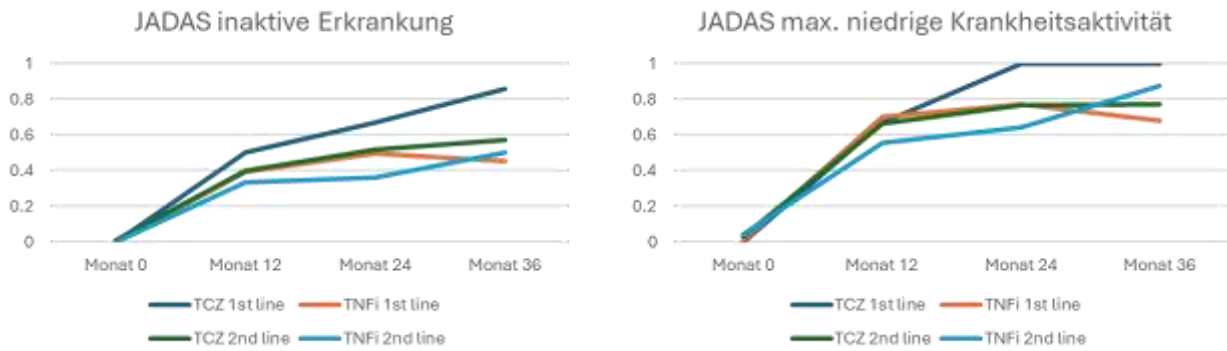
In dieser Zwischenanalyse wurden die Behandlungsziele nach 36 Monaten Behandlung mit TCZ oder TNFi ähnlich häufig erreicht. TCZ wurde überwiegend als Biologikum der zweiten Wahl eingesetzt. Höhere Raten von inaktiver Erkrankung und minimaler Krankheitsaktivität wurden bei Erstlinienanwendung im Vergleich zur Zweitlinienbehandlung mit Biologika beobachtet. In der TCZ-Kohorte wurden mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse gemeldet. Bislang wurden keine neuen Sicherheitssignale festgestellt. Die Beobachtung wird fortgesetzt.

Tabelle 1. Patientenmerkmale, ausgewählte gemeldete unerwünschte Ereignisse (Anzahl und Häufigkeit).

| Patienten Charakteristika | Tocilizumab Kohorte N=171 | Kontrollkohorte N=171 | P-Wert |
|--|--|--|------------------------|
| Weiblich, n (%) | 143 (84%) | 139 (81%) | n.s. |
| Alter bei Therapiestart, MW (SD) | 12.1 (3.5) | 10.0 (4.4) | <0.001 |
| Antinukleäre Antikörper, n (%) | 105 (61%) | 110 (64%) | n.s. |
| Krankheitsdauer, 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. |
| Vorherige bDMARD Therapie, n (%) | 143 (84%) | 24 (14%) | <0.001 |
| Systemische Steroide, n (%) | 43 (25%) | 43 (25%) | n.s. |
| 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. |
| Sicherheitsdaten | TCZ-Kohorte, n=171 | TNFi Kohorte, n=171 | RR (95% CI) |
| Expositionsjahre (PY) | 386.97 PY | 470.61 PY | |
| Patienten mit AE, n (%) | 128 (75%) | 126 (74%) | 0.9 |
| AE n, (Rate/100PY) | 327 (85/100 PY) | 358 (76/100 PY) | 1.1 (0.96-1.3) |
| SAE n, (Rate/100PY) | 15 (3.9/100 PY) | 5 (1.1/100 PY) | 3.6 (1.3-10) |
| AE mit Abbruch n, (Rate/100PY) | 11 (2.8/100 PY) | 11 (2.3/100 PY) | 1.2 (0.5-2.8) |
| Infektionen n, (Rate/100PY) | 79 (19/100 PY) | 90 (20/100 PY) | 1.1 (0.8-1.4) |
| Medizinisch bedeutsame Infektionen n, (Rate/100PY) | 2 (0.5/100 PY) Gastroenteritis, Panaritium | 7 (1.5/100 PY) Gastroenteritis Osteomyelitis Pneumonie, n=5 | 0.35 (0.07-1.7) |
| Hypersensitivität n, (Rate/100PY) | 0 | 2 (0.4/100 PY) | n.a. |
| Injektionsreaktionen n, (Rate/100PY) | 8 (2.1/100 PY) | 15 (3.2/100 PY) | 0.65 (0.3-1.5) |
| Uveitis n, (Rate/100PY) | 3 (0.8/100 PY) | 15 (3.2/100 PY) | 0.2 (0.07-0.84) |
| Zytopenie n, (Rate/100PY) | 13 (3.4/100 PY) | 3 (0.6/100 PY) | 5.3 (1.5-18.5) |

MW Mittelwert, SD Standardabweichung, RR ratio, CI Konfidenzintervall, bDMARD biologisches DMARD, CHAQ-DI Childhood Health Assessment Questionnaire Disability Index, JADAS Juvenile Arthritis Disease Activity Score, PY Expositionsjahre, AE Adverse Event - Unerwünschtes Ereignis, SAE Serious Adverse Event

Abbildung 1. Erreichte Behandlungsziele der Patienten unter Behandlung (PPP) über 36 Monate. (Raten;1=100%).



Offenlegungserklärung:

Das BIKER-Register wird durch unbeschränkte Zuschüsse von Abbvie, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer und Roche unterstützt. Die Datenerhebung, -analyse und -veröffentlichung wird von den Sponsoren nicht beeinflusst und liegt in der vollen und alleinigen Verantwortung der Autoren

Difficult-to-treat polyartikuläre JIA - Outcome im Erwachsenenalter

Kirsten Minden¹, Ariane Klein², Eva Seipelt³, Paula Hoff⁴, Stefanie Tatsis⁵, Peer Aries⁶, Ivan Foeldvari⁷, Erich Bärlin⁸, Georg Gauler⁹, Anastasia Bühner-Chakraverty¹⁰, Cindy Doerwald¹¹, Ina Liedmann¹¹, Gerd Horneff², Jens Klotsche¹¹

¹Charite Universitätsmedizin Berlin / DRFZ, Berlin, Germany

²Asklepios Klinik Sankt Augustin GmbH, Sankt Augustin, Germany

³Immanuel Krankenhaus Berlin, Berlin, Germany

⁴Endokrinologikum Berlin, Berlin, Germany

⁵Kath. Marienkrankenhaus, Hamburg, Germany

⁶Immunologikum Hamburg, Hamburg, Germany

⁷Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie Hamburg, Hamburg, Germany

⁸Praxis für Rheumatologie und Innere Medizin Ludwigsburg, Ludwigsburg, Germany

⁹Rheumapraxis an der Hase, Osnabrück, Germany

¹⁰MVZ Porzer Rheuma Zentrum, Köln, Germany

¹¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Berlin, Germany

Einleitung:

Die Behandlung der polyartikulären JIA (pJIA) hat sich aufgrund neuer Therapieoptionen in den letzten Jahrzehnten erheblich verändert. Inzwischen wird eine zielgerichtete Therapie für ein bestmögliches Outcome empfohlen. Aber nicht alle Patienten erreichen die angestrebte Remission. Zu Charakteristika und Outcome einer schwierig zu behandelnden (Difficult-to-Treat (D2T)) polyartikulären JIA gibt es bisher kaum Informationen.

Methoden:

Daten des BiKeR- und BiKeR-Folgeregisters JuMBO ab 2010 bildeten die Grundlage für diese Untersuchung. Unter den Patienten mit pJIA (RF-negativer und -positiver Polyarthritits (PA), extended Oligoarthritits (OA)) wurden diejenigen ermittelt, die vor dem vollendeten 18 Lebensjahr trotz des Einsatzes von mindestens zwei zielgerichteten DMARDs mit unterschiedlichem Wirkmechanismus eine JADAS-basierte moderate Krankheitsaktivität (cJADAS-10>5) aufwiesen (= D2T)^{1,2}. Krankheitsmerkmale dieser Patienten, inklusive der patientenberichteten Outcomes allgemeines Wohlbefinden (numerische Ratingskala, NRS 0-10), Schmerz (NRS 0-10) und Alltagsfunktion (CHAQ bzw. HAQ 0-3) bei Einschluss in BiKeR und zum letzten Follow-up in JuMBO wurden mit jenen von Nicht-D2T-Patienten mit Polyarthritits verglichen.

Ergebnisse:

Von den 442 Patienten mit pJIA hatten 21% mindestens zwei zielgerichtete DMARDs bis zum vollendeten 18. Lebensjahr erhalten (21% der 215 mit RF- PA, 18% der 71 mit RF+ PA, 22% der 156 mit ext. OA). Etwa jeder 7. Patient wies eine D2T pJIA auf (15% der RF- PA-, 13% der RF+ PA-, 14% der ext. OA-Patienten).

D2T-Patienten mit pJIA waren im Vergleich zu Nicht-D2T-Patienten häufiger weiblich (94% vs. 83%), hatten das 1. DMARD im Durchschnitt etwas später nach Symptombeginn erhalten (1,7 vs. 1,4 Jahre) und gaben bei BiKeR-Einschluss eine subjektiv höhere Krankheitslast an (Wohlbefinden 5,1 vs. 3,6; Schmerz 5,2 vs. 3,7, Alltagsfunktion 0,8 vs. 0,6).

Im jungen Erwachsenenalter (mittleres Alter 22,5 Jahre) hatten die D2T-Patienten im Mittel 4,4±1,9 bDMARD-Therapiezyklen (vs. 2,3±1,4 bei Nicht-D2T) erhalten, 75% (vs. 61%) wurden zum Follow-up im Erwachsenenalter mit zielgerichteten DMARDs behandelt. Zum letzten Follow-up wies die D2T-Gruppe eine etwas höhere Krankheitsaktivität und eine höhere subjektive Krankheitslast als die Nicht-D2T-Gruppe auf. Diese Patienten befanden sich auch seltener in einem inaktiven oder zumindest minimal aktiven Krankheitszustand (Tabelle).

D2T-Patienten hatten im Erwachsenenalter etwas häufiger eine Uveitis, Bluthochdruck und chronische Schmerzsyndrome, ihre psychische Gesundheit war aber nicht schlechter als jene von Nicht-D2T-Patienten.

Tabelle: Outcome der D2T- versus Nicht-D2T-pJIA-Patienten zum letzten Follow-up in JuMBO

| | Nicht-D2T | | D2T | |
|---|-------------|------|-------------|------|
| Erkrankungsdauer, Mean (SD) | 13.1 (5,2) | | 14.3 (5,0) | |
| cJADAS10, Mean (SD) | 4.9 (5,0) | | 8.2 (6,6) | |
| Inaktive Erkrankung, n % | 53 | 44,5 | 11 | 25,0 |
| Mindestens minimal aktiv, n % | 82 | 68,9 | 20 | 45,5 |
| Arztglobalurteil (NRS 0-10), Mean (SD) | 1.5 (2,0) | | 2.3 (2,5) | |
| Zahl aktiver Gelenke, Mean (SD) | 0.7 (1,6) | | 1.8 (3,4) | |
| Patientenglobalurteil (NRS 0-10), Mean (SD) | 2.8 (2,4) | | 3.8 (2,5) | |
| Schmerz (NRS 0-10), Mean (SD) | 2.6 (2,5) | | 3.6 (2,6) | |
| Fatigue (NRS 0-10), Mean (SD) | 3.6 (2,9) | | 4.3 (3,1) | |
| HAQ (Range 0-3), Mean (SD) | 0.2 (0,5) | | 0.5 (0,7) | |
| Keine Funktionseinschränkungen, n % | 173 | 61,8 | 38 | 46,3 |
| SF-36, psychische Summenskala, Mean (SD) | 46.3 (10,6) | | 46.2 (11,2) | |
| SF-36, körperliche Summenskala, Mean (SD) | 47.5 (10,8) | | 42.3 (12,3) | |
| Häufigste Komorbiditäten | | | | |
| Uveitis, jemals, n % | 56 | 14,8 | 12 | 19,1 |
| Depression, n % | 18 | 4,8 | 1 | 1,6 |
| Arterielle Hypertonie, n % | 3 | 0,8 | 3 | 4,8 |
| Schmerz-Syndrom, n % | 5 | 1,3 | 2 | 3,2 |
| Psoriasis, n % | 6 | 1,6 | 1 | 1,6 |

SD – Standard Deviation, cJADAS – clinical Juvenile Arthritis Disease Activity Score, NRS – Numerische Ratingskala, HAQ - Health Assessment Questionnaire, SF - Short Form

Schlussfolgerung:

Bei Anwendung der EULAR-Definition einer D2T-rheumatoiden Arthritis ist jeder 7. Patient mit pJIA schwer zu behandeln. Diese Patienten haben bereits bei DMARD-Beginn eine höhere subjektive Krankheitslast und im Erwachsenenalter mehr Funktionseinschränkungen und Begleiterkrankungen.

Quellenangaben:

- 1 Nagy G et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2021;80:31-5.
- 2 Trincianti C, et al. 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;73:1966-75.

Offenlegungserklärung:

BiKeR wird durch ein unconditional grant der Firmen MSD, Pfizer und Roche gefördert, JuMBO wird durch ein unconditional grant der Firmen Biogen, Pfizer und Roche gefördert.

TNF-alpha-Inhibitoren als Erstlinientherapie der polyartikulären juvenilen idiopathischen Arthritis im Vergleich: Update aus dem deutschen BiKeR-Register

Angela Zimmer^{1,11}, Ariane Klein¹, Frank Dressler², Daniel Windschall³, Normi Brück⁴, Prasad Thomas Oommen⁵, Markus Hufnagel⁶, Dirk Föll⁷, Kirsten Minden⁸, Anton Hospach⁹, Gerd Horneff¹

¹Asklepios Kinderklinik, Kinderrheumatologie, St. Augustin, Germany

²Medizinische Hochschule Hannover, Kinderrheumatologie, Hannover, Germany

³St. Josef-Stift, Kinderrheumatologie, Sendenhorst, Germany

⁴Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Kinderrheumatologie, Dresden, Germany

⁵Uniklinikum Düsseldorf, Kinderrheumatologie, Düsseldorf, Germany

⁶Universitätsklinikum Freiburg, Kinderrheumatologie, Freiburg, Germany

⁷Universitätsklinikum Münster, Kinderrheumatologie, Münster, Germany

⁸Universitäts-Kinderklinik der Charité, Campus Virchow, Kinderrheumatologie, Berlin, Germany

⁹Olgahospital, Kinderrheumatologie, Stuttgart, Germany

Introduction:

Tumor-Nekrose-Faktor-alpha-Inhibitoren (TNFi) haben einen festen Stellenwert in der Therapie der Juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA), jedoch sind Daten aus der klinischen Praxis im Kindesalter rar. Ziele dieser Analyse waren Basis-, Effizienz- und Sicherheitsparameter bzgl. der TNFi-Ersttherapie bei der JIA im Vergleich zu betrachten.

Methods:

In dieser fortlaufenden nicht-interventionellen Studie wurden klinische Charakteristika, Effektivitäts- und Sicherheitsparameter bei TNFi-Ersttherapie mit Etanercept, Adalimumab oder Golimumab anhand des deutschen Biologika-in-der-Kinderrheumatologie Registers (BiKeR) analysiert.

Results:

Bzgl. der Basisdaten unterschieden sich die drei Kohorten: Patienten, die primär Adalimumab erhielten, hatten häufiger die Diagnose einer extended Oligoarthritis (eoJIA), häufiger eine Uveitis bei Therapiebeginn, signifikant häufiger antinukleäre Antikörper (ANA) sowie seltener eine RF-positive Polyarthritits (RF+PA).

Golimumab-Patienten hatten signifikant häufiger eine RF-negative Polyarthritits (RF-PA), erhielten häufiger begleitend Methotrexat (MTX) und seltener begleitend 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 eine deskriptive Darstellung der Daten zu Wirksamkeit und Sicherheit und kein direkter Vergleich. Meldungen von SAE, schweren Infektionen (SI) und Therapieabbrüchen sind, ebenso wie Effizienzdaten, in der Tabelle dargestellt.

In allen 3 Kohorten wurde nach 12 Monaten eine deutliche Verminderung des mittleren JADAS10 erreicht. In der Golimumab-Gruppe zeigten Patienten häufiger eine Remission gem. den Wallace-Kriterien, ein Ansprechen nach PedACR70 und PedACR90 und erreichten am häufigsten eine minimale Krankheitsaktivität gem. JADAS 10 (<6.1). 65.5% erreichten eine JADAS 10 Remission. Meldungen zu SAE und schweren Infektionen (SI)- waren insgesamt selten und traten in der erwarteten Häufigkeit auf. Bemerkenswert ist die höchste Uveitis-Rezidiv-Rate in der Adalimumab-Kohorte, bei der auch die höchste Rate an Uveitis-Vorerkrankten vorlag. Therapieabbrüche waren in allen 3 Kohorten vergleichbar, mangelhafte Wirksamkeit war der häufigste Abbruchgrund, gefolgt von Remission.

Tabelle 1

| Ausgangsdaten | | | | |
|------------------------------------|-------------------|-------------------|------------------|-----------------------|
| | Etanercept | Adalimumab | Golimumab | p-Wert |
| Patienten (n) | 1791 | 360 | 49 | n.a.~ |
| RF-PA° ** | 950(53.0) | 188(52.2) | 34(69.4) | n.s.^ (p<0.0703) |
| RF+PA° *** | 235(13.1) | 21(5.8) | 6(12.2) | p=0.0005 |
| eoJIA° **** | 606(33.8) | 151(41.9) | 9(18.4) | p=0.0007 |
| ANA+° ## | 1029(57.5) | 263(73.1) | 24(49.0) | p<0.0001 |
| Uveitis zu Therapiebeginn° | 113(6.3) | 173(48.1) | 0 | (ETA vs ADA p<0.0001) |
| Begleitend Steroide° | 640(35.7) | 84(23.3) | 10(20.4) | p<0.0001 |
| Begleitend MTX° § | 1311(73.0) | 281(78.1) | 44(89.8) | p=0,007 |
| Weibliches Geschlecht° | 1390(77.6) | 276(76.7) | 40(81.6) | n.s.^ (p=0.7283) |
| Alter zu Therapiebeginn" | 11.3(±4.5) | 10.4(±4.2) | 10.7(±4.9) | p=0.0018 |
| Alter zu Erkrankungsbeginn" | 7.1(±4.6) | 5.9(±4.7) | 8.0(±4.9) | p<0.0001 |
| JADAS10 Ausgang" | 15.4(±7.4) | 12.5(±7.1) | 14.6(±6.0) | p<0.0001 |
| Wirksamkeit nach 24 Monaten | | | | |
| Patienten° | 700(39.1) | 138(38.3) | 18(36.7) | n.a.~ |
| Remission (Wallace)° | 301(43.0) | 68(49.3) | 9(50.0) | n.s.^ (p=0.351) |
| PedACR70° | 479(68.4) | 81(58.7) | 15(83.3) | p=0.028 |
| PedACR90° | 357(51.0) | 57(41.3) | 8(44.4) | n.s.^ (p=0.105) |
| JADAS10 von n Patienten;" | 654;(3.4(±4.5)) | 128;(2.8(±4.1)) | 16;(2.3(±1.9)) | n.s.^ (p=0.4914) |
| JADAS10 <6.1### | 654;526(80.4) | 128;109(85.2) | 16;15(93.8) | n.s.^ (p=0.2001) |
| JADAS10 <2.8### | 654;413(63.1) | 128;88(68.8) | 16;10(62.5) | n.s.^ (p=0.4784) |
| CHAQ DI" | 661;(0.2(±0.4)) | 131;(0.2(±0.3)) | 16;(0.4(±0.6)) | n.s.^ (p=0.1284) |
| Anzahl betroffener Gelenke" | 700;(1.2(±2.8)) | 138;(0.5(±1.3)) | 18;(0.6(±1.2)) | p=0.0113 |
| Globale Arzteinschätzung" | 694;(10.7(±17.3)) | 136;(9.2(±18.0)) | 18;(8.3(±23.0)) | n.s.^ (p=0.5781) |

| | | | | |
|--|----------------------|---------------------|------------------------|------------------|
| Globale Einschätzung Patient/ Erziehungsberechtigte" | 659;(11.6(±16.5)) | 130;(12.8(±19.9)) | 16;(13.3(±15.9)) | n.s.^ (p=0.7201) |
| Sicherheit | | | | |
| Expositionszeit +90 Tage Risikofenster# | 4471,03 | 885,34 | 82,32 | n.a.~ |
| AE (inklusive SAE) | 1833(41.0;39.2-42.9) | 595(67.2;62.0-72.8) | 215(261.2;228.5-298.5) | <0.001 |
| AE (exklusive SAE) | 1682(37.6;35.9-39.5) | 570(64.4;59.3-69.9) | 211(256.3;224.0-293.3) | <0.001 |
| SAE* | 151(3.4;2.9-4.0) | 25(2.8;1.9-4.2) | 4(4.9;1.8-12.9) | n.s.^ (p=0,367) |
| Schwere Infektion* | 39(0.9;0.6-1.2) | 5(0.6;0.2-1.4) | 3(3.6;1.2-11.3) | n.s.^ (p=0,081) |
| Patient mit Uveitis als Vorerkrankung: Patientenanzahl mit Uveitis Reaktivierung° | 31(1.7) | 37(10.3) | 0 | n.a.~ |
| Therapieabbruch gesamt° | 1106(61.8) | 213(59.2) | 29(59.2) | n.s.^ (p=0.6259) |
| Therapieabbruch wegen fehlender Wirksamkeit° | 383(21.3) | 74(20.6) | 10(20.4) | n.s.^ (p=0.9308) |

°n(%), "(mean(SD)); ~nicht anwendbar(n.a.); ^nicht signifikant(n.s.); *n(Rate/100PY;95%CI); #Patientenjahre(PY),**RF-positive Polyarthritits (RF+PA); ***RF-negative Polyarthritits(RF-PA); ****erweiterte Oligo-JIA(eoJIA); ##ANA-positiv(ANA+); §Methotrexat(MTX);### von n Patienten, n(%)

Conclusion:

Bezgl. Der Basisdaten erhielten Patienten als primäre TNFi-Therapie insbesondere bei Vorliegen einer eoJIA, einer Uveitis und/oder ANA+ bevorzugt Adalimumab . Golimumab zeigte nach 12 Monaten Therapie bzgl. der genannten Parameter prozentual das beste Ansprechen. SAE und SI zeigten in allen drei Kohorten keine unerwarteten oder auffallend häufigen Ereignisse.

Disclosure Statement:

Angela Zimmer: none; Ariane Klein: none, Frank Dressler: Advisory Boards by Novartis and Mylan, Speakers bureau: Abbvie, Novartis, Pfizer, Advisory Boards Novartis and Mylan; Daniel Windschall: Grant/research support: Novartis, Roche, Pfizer, Abbvie, received honorary fees from Novartis, Pfizer, Abbvie, MEDAC, Roche, and Sobi; Normi Brueck: none; Prasad Thomas Oommen: received honorary fees from Novartis; Markus Hufnagel: Advisory Speaker: Novartis; Dirk Foell: Speakers bureau: Novartis, Sobi, Biontech, Werfen, Consultant of: Novartis, Sobi, Boehringer, Grant/research support from: Novartis, Sobi, Boehringer; Kirsten Minden: received honoraria from Pfizer, Novartis and medac; Anton Hospach: Consulting fees: Novartis, SOBI, Speakers bureau: Novartis and SOBI; Gerd Horneff: Advisory Speaker: Pfizer, Novartis, Sobi; Consultant MSD, Lilly; Grants Novartis, MSD, Roche; Speakers bureau: Pfizer, Roche, MSD, Sobi, GSK, Sanofi, AbbVie, Chugai, Bayer, Novartis, Grant/research support from: Pfizer, Roche,MSD, AbbVie, Chugai, Novartis

Acknowledgements: The authors thank Rainer Berendes, Michael Borte, Ivan Földvari, Tilman Geikowski, Hermann Girschick, Johannes-Peter Haas, Maria Haller, Boris Hügler, Bernd-Ulrich Keck, Hans Kössel, Rolf-Michael Küster, Jürgen Quietzsch, Bettina Rogalski, Michael Rühlmann, Angelika Thon, Ralf Trauzeddel, Andreas Urban, Frank Weller-Heinemann for contributing to the BIKER-Registry and all patients and their families for participating in this observation.

Fieber, Zytopenie und Inflammation meets Lymphoproliferation: Seltene Differenzialdiagnose bei einem 16 Jahre alten Jungen

Lisa-Maria Kuhn¹, Lea Graafen¹, Maximilian Seidl², Prasad Thomas Oommen¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Klinik für Kinder- Onkologie, - Hämatologie und Klinische Immunologie, Bereich Pädiatrische Rheumatologie, Düsseldorf, Germany

²Universitätsklinikum Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Institut für Pathologie, Düsseldorf, Germany

Einleitung:

Rezidivierendes Fieber ist ein häufiges und bedeutsames Symptom bei Kindern. Nach Ausschluss von infektiologischen Ursachen rücken Malignome und Autoinflammation als differenzialdiagnostische Ursachen in den Vordergrund. Insbesondere bei Patienten mit hämatologischen Auffälligkeiten und Lymphoproliferation sollte eine maligne Erkrankung zuverlässig ausgeschlossen werden. Wir stellen den Fall eines 16-jährigen Patienten vor, der seit dem 4. Lebensjahr an rezidivierendem Fieber, Bauchschmerzen und konstitutionellen Symptomen leidet.

Methoden:

Die Krankenakte des Patienten wurde retrospektiv analysiert im Hinblick auf Anamnese, klinische Untersuchung, Laborbefunde und bildgebende Verfahren.

Ergebnisse:

Der Patient erhielt durch verschiedene vorbehandelnde Kliniken und schließlich in unserer Einrichtung eine ausführliche, multidisziplinäre apparative, interventionelle, laborchemische und genetische Diagnostik einschließlich whole exome sequencing (WES). Die apparative Diagnostik umfasste u.a. Ganzkörper MRT-Untersuchungen und Gastro-Koloskopien. Es erfolgten Lymphknotenexstirpationen, Knochenmarkpunktionen sowie eine Knochenbiopsie zum Ausschluss von malignen Erkrankungen. Durchweg zeigte sich eine polyklonale benigne Lymphoproliferation und laborchemisch eine Inflammation mit erhöhtem CRP und BSG. Außerdem bestand eine mikrozytäre Anämie und Thrombopenie. Die Interferonsignatur wies eine moderate Typ-1 Interferon Aktivierung auf. Schlussendlich wurde bei persistierender Lymphoproliferation der Milz mit begleitenden Infarkten eine Splenektomie durchgeführt. Die histologische Untersuchung der Milz führte zu der Diagnose des Patienten. Es präsentierte sich eine lymphofollikuläre Hyperplasie mit teils regressiven Keimzentren und einem vermehrten polyklonalen Plasmazellgehalt. In Kombination mit den klinischen und

laborchemischen Kriterien konnte so die Diagnose eines idiopathischen multizentrischen Morbus Castleman (iMCD) gestellt werden.

Schlussfolgerung:

Der iMCD ist ein seltenes lymphoproliferatives Krankheitsbild, das mit Autoimmunität und -inflammation einhergehen kann. Als potenziell letal verlaufende Systemerkrankung stellt es auch in der Kinder-Rheumatologie eine wichtige Differenzialdiagnose bei Lymphoproliferation und konstitutionellen Symptomen dar. Die Diagnosestellung kann nur durch eine gute Zusammenarbeit zwischen Klinikern und Pathologen erfolgen. Die Pathogenese des iMCD ist noch nicht vollständig verstanden. Insbesondere die Freisetzung des proinflammatorischen Zytokins IL-6 scheint eine zentrale Rolle zu spielen. Aus diesem Grund kommen therapeutisch Anti-IL-6-Antikörper zum Einsatz. Nach Diagnosestellung wurde eine Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Tocilizumab initiiert. Der iMCD ist eine seltene, aber wichtige Differenzialdiagnose bei unklarer Lymphoproliferation und Hinweisen für systemische Inflammation, die einen interdisziplinären diagnostischen Blick erfordert und mit IL-6-blockierenden Substanzen eine gute Behandlungsoption hat.

Offenlegungserklärung:

Es liegen keine Interessenskonflikte vor.

Krankheitsaktivität und Alltagsleben unter Langzeitbehandlung mit Canakinumab bei einer pädiatrischen Kohorte mit autoinflammatorischen periodischen Fiebersyndromen – 36-Monats-Daten aus dem RELIANCE-Register

Jasmin B. Kümmerle-Deschner¹, Prasad Thomas Oommen², Tobias Krickau^{3,4,5}, Tilmann Kallinich^{6,7}, Gerd Horneff^{8,9}, Catharina Schütz¹⁰, Frank Weller-Heinemann¹¹, Ales Janda¹², Ivan Foeldvari¹³, Markus Hufnagel¹⁴, Frank Dressler¹⁵, Daniel Windschall^{16,17}, Michael Borte¹⁸, Norbert Blank¹⁹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Pädiatrische Rheumatologie und autoinflammation reference center Tübingen (arcT), Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Tübingen, Germany

²Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Abteilung für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Klinische Immunologie, Abteilung für Pädiatrische Rheumatologie, Düsseldorf, Germany

³Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Kinderheilkunde, Erlangen, Germany

⁴Zentrum für seltene Erkrankungen Erlangen (ZSEER), Erlangen, Germany

⁵Deutsches Zentrum für Immuntherapie (DZI), Erlangen, Germany

⁶Charité Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Pädiatrische Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany

⁷Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Germany

⁸Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin, Abteilung für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Sankt-Augustin, Germany

⁹Universitätsklinikum Köln, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Medizinische Fakultät, Köln, Germany

¹⁰Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, Germany

¹¹Klinikum Bremen Mitte, Eltern-Kind-Zentrum Prof. Hess, Bremen, Germany

¹²Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderrheumatologie und Immunologie, Ulm, Germany

¹³Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Hamburg, Germany

¹⁴Universitätsklinikum, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Freiburg, Germany

¹⁵Medizinische Hochschule Hannover, Kinderklinik, Abteilung für Pädiatrische Pneumologie, Allergologie und Neonatologie, Hannover, Germany

¹⁶St. Josef-Stift Sendenhorst, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Nordwestdeutsches Zentrum für Rheumatologie, Sendenhorst, Germany

¹⁷Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Halle, Germany

¹⁸Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, Germany

¹⁹Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Rheumatologie, Innere Medizin V, Heidelberg, Germany

Einleitung:

Autoinflammatorische Erkrankungen können den Alltag und die Lebensqualität (QoL) der betroffenen Kinder und ihrer Familien erheblich beeinträchtigen. Für die Behandlung einiger autoinflammatorischer Erkrankungen steht der Interleukin-1 β -Inhibitor Canakinumab (CAN) zur Verfügung, dessen Wirksamkeit und Sicherheit in klinischen Studien und in der Praxis erwiesen wurde. In der RELIANCE, einer prospektiven, nicht-interventionellen Beobachtungsstudie in Deutschland, werden die Lebensqualität und der Alltag pädiatrischer 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 Langzeit-CAN-Behandlung in der klinischen Praxis untersucht.

Methoden:

In diese Kohorte wurden pädiatrische Patienten (Alter ≥ 2 bis 17 Jahre) mit einer klinisch bestätigten CAPS-, FMF-, HIDS/MKD- oder TRAPS-Diagnose, die routinemäßig CAN erhalten, eingeschlossen. Wirksamkeits- und Sicherheitsparameter wurden zu Beginn der Studie erfasst und in 6-monatigen Abständen evaluiert.

Ergebnisse:

Die Interimsanalyse umfasst Daten von 120 pädiatrischen Patienten mit einem Durchschnittsalter von 9 Jahren (2-17 Jahre; 75% <12 Jahre; 49% weiblich; 41,7% CAPS, 40,0% FMF, 13,3% TRAPS und 4,2% HIDS). Im Durchschnitt erhielten die Patienten die CAN-Behandlung vor Studienbeginn seit 2 Jahren (Min. 0; Max. 11 Jahre).

Die Krankheitsaktivität nahm sowohl in der gesamten Kohorte als auch nach Altersklassen betrachtet (<12 Jahre vs. 12-17 Jahre) im Verlauf von 36 Monaten ab (Tab. 1). Der Anstieg der ärztlich bewerteten, schweren Krankheitsaktivität um 17% (N=1) in der Gruppe der 12- bis 17-Jährigen ist auf eine bislang geringe Patientenzahl bei 36 Monaten zurückzuführen. Der Anteil der Patienten mit schulischen Fehltagen blieb stabil, wobei im Studienverlauf ein Rückgang an Fehltagen von durchschnittlich 12 auf 6 Tage verzeichnet wurde (Tab. 1).

Die pädiatrischen Patienten suchten im Durchschnitt an 4 (Baseline) bzw. 3 Tagen (36 Monate) im Halbjahr aufgrund ihrer Erkrankung einen Arzt auf, wobei in keinem Fall unerwünschte Arzneimittelreaktionen der Grund für den Arztbesuch waren (Tab. 1).

Im Verlauf der Langzeitbeobachtung traten keine neuen Sicherheitssignale auf. Insgesamt waren 80% der Patienten von unerwünschten Ereignissen betroffen, von denen insgesamt 76 (18% der Patienten) als schwerwiegend eingestuft wurden und 23 (8% der Patienten) als schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelreaktion (SUAR) (Tab. 1).

Schlussfolgerung:

Die vorliegende Interimsanalyse der RELIANCE-Studie bestätigt die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit der Canakinumab-Behandlung von autoinflammatorischen periodischen Fiebersyndromen bei Kindern sowie einen anhaltend positiven Einfluss der Langzeitbehandlung auf das Alltagsleben der pädiatrischen Kohorte.

Offenlegungserklärung:

Kümmerle-Deschner JB: Speakers Bureau: Novartis, Sobi; Consultant: Novartis, Sobi; Grant/research support: Novartis, Sobi, Oommen PT: Grant/research support: Novartis, Krickau T: Speakers Bureau: Novartis Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbH; Consultant: Novartis Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbH; Grant/research support: Novartis Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Kallinich T: Speakers Bureau: Novartis, Sobi; Consultant: Novartis, Sobi; Grant/research support: Novartis, Horneff G: Speakers Bureau: Chugai, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, Sobi; Grant/research support: MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Schuetz C: Grant/research support: Novartis, Weller-Heinemann F: Speakers Bureau: Novartis, Abbvie und Pfizer, Janda A: Speakers Bureau: Novartis, Foeldvari I: Consultant: Lilly, Pfizer, Novartis, Amgen, Hufnagel M: None, Dressler F: Speakers Bureau: Novartis, Abbvie und Pfizer; Consultant: Mylan, Novartis, Windschall D: Speakers Bureau: Abbvie, Pfizer, MEDAC, Viatrix, Canon, Novartis; Consultant: Abbvie, Viatrix, Pfizer, Novartis; Grant/research support: Abbvie, Pfizer, Roche, Novartis, Borte M: None, Blank N: Consultant: Boehringer, Novartis, SOBI; Grant/research support: Novartis, SOBI

Tabelle 1: Überblick über Krankheits- und Alltagsparameter sowie Sicherheitsdaten der pädiatrischen Kohorte (N=120).

| | <12 Jahre (N=90) | | 12–17 Jahre (N=30) | | Gesamt (N=120) | |
|--|---|---------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------|
| Krankheitsparameter nach Altersklassen* | Baseline 36 Monate | | Baseline 36 Monate | | Baseline 36 Monate | |
| Patientenbewertung der aktuellen Krankheitsaktivität; VAS score 0–10, Median (Min; Max) | 2,0 (0; 10) | 1,0 (0; 8) | 2,0 (0; 6) | 0,0 (0; 5) | 2,0 (0; 10) | 1,0 (0; 8) |
| Arztbewertung der aktuellen Krankheitsaktivität (PGA), % der Patienten | | | | | | |
| Keine | 34 | 70 | 36 | 50 | 35 | 65 |
| Mild/moderat | 55 | 25 | 55 | 33 | 55 | 27 |
| Schwerwiegend | 5 | 0 | 0 | 17 | 4 | 4 |
| Keine Angabe | 6 | 5 | 9 | 0 | 7 | 4 |
| Alltagsparameter der gesamten pädiatrischen Kohorte | Baseline | | | 36 Monate | | |
| Anzahl (%) der Patienten mit Fehltagen von der Schule/Ausbildung in den letzten 6 Monaten | 35 (29) | | | 15 (31) | | |
| Durchschnittliche Anzahl Fehlitage (Min.; Max.) von der Schule/Ausbildung in den letzten 6 Monaten | 12 (1; 120) | | | 6 (1; 25) | | |
| Durchschnittliche Anzahl der Arztbesuche (Min.; Max.) in den letzten 6 Monaten / seit dem letzten Besuch aufgrund der mit CAN behandelten Erkrankung | 4 (0; 15) | | | 3 (0; 8) | | |
| Durchschnittliche Anzahl der Arztbesuche (Min.; Max.) in den letzten 6 Monaten / seit dem letzten Besuch aufgrund einer unerwünschten Arzneimittelreaktion | 0 (0; 0) | | | 0 (0; 0) | | |
| Sicherheitsdaten der gesamten pädiatrischen Kohorte (N=120) | Anzahl Patienten mit Ereignissen, N (%) [Anzahl Ereignisse / Inzidenzrate pro 100 Patientenjahre] | | | | | |
| UE | 96 (80) [751 / 209] | | | | | |
| SUE | 22 (18) [76 / 21] | | | | | |
| SUAR | 9 (8) [23 / 6] | | | | | |

*Bisher keine Daten für Monat 60 verfügbar. UE, unerwünschtes Ereignis; SUE, schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SUAR, schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelreaktion; PGA, *physician global assessment*; VAS: *visual analogue scale*.

Inzidenzrate = Anzahl Ereignisse * 36525 / Summe der Beobachtungstage (=131116)

Real life single centre experience with tofacitinib: characteristics of treatment response

Faekah Gohar¹, Katrin Wichmann¹, Daniel Windschall^{1,2}

¹St. Josef-Stift Sendenhorst, Paediatric Rheumatology, Sendenhorst, Germany

²Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Medical Faculty, Halle (Saale), Germany

Einleitung:

Tofacitinib was recently approved for juvenile idiopathic arthritis (JIA). To date only limited longitudinal ‚real-life‘ data was reported. We describe our experience including analyses if treatment response had associations to pretreatment or time of start.

Methoden:

We performed an internal search for patients with JIA with tofacitinib therapy at any time to 30/11/2023. Demographic, clinical and laboratory features were collated. Differences in disease activity (DA, JADAS-10, CRP, ESR), treatment duration and frequency of therapy change due to side effects (SE) or ineffectivity were analysed in patients with early (≤ 48 months since JIA diagnosis) versus late (>48 months) Tofacitinib begin.

Ergebnisse:

50 patients (86% female, 88% ANA-positive and 12% HLA-B27 positive) with predominantly polyarticular JIA, diagnosed at age 7.2 years (median, IQR 8.4) were identified. Visits at 3-4 (T1), 5-9 (T2) and 10-14 (T3, n=20) months were evaluated. Tofacitinib was started at a median 7.2 (IQR 7.4) years. The demographic, clinical, laboratory and tofacitinib-specific outcomes are summarised in **Table 1**. Age at tofacitinib start was 15.4 (median, IQR 6.4) years, and duration of therapy 13 (IQR 15) months, which did not significantly differ between the subgroups. At tofacitinib start, 44% had concomittant methotrexate and 34% systemic corticosteroid therapy. Under tofacitinib, decrease in JADAS-10 (and achievement of minimal disease activity), CRP and ESR at each follow-up did not differ significantly according to early or late begin, or if few (≤ 1) or many (≥ 2) biological therapies were previously used. Only one patient stopped therapy due to side effects, and one due to personal wish. However, 30% of patients discontinued therapy, which was not associated with the time of tofacitinib start or previous number of BMARD therapies.

Schlussfolgerung:

In this cohort, Tofacitinib was well tolerated, however the rate of discontinuation was high but reflected previously reported rates, and was mainly discontinued due to ineffectiveness. CRP, ESR, JADAS-10 and discontinuation did not differ when analysed according to early or late tofacitinib begin. However, only 20 patients were followed up to T3. Continued follow-up is therefore recommended.

Quellenangaben:

1 Horneff G, Windschall D, Huegle B, et al. POS0287 Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: first year experience. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;82:385.

| | All patients | Early tofacitinib start \leq 48 mth after JIA diagnosis | Late tofacitinib start >48 mth after JIA diagnosis |
|------------------------------------|-----------------------------|---|--|
| N (% of total) | n=50 (100) | 15 (30) | 35 (70) |
| JIA diagnosis | | | |
| RF- Polyarthritis | 23 (46) | 9 (60) | 14 (40) |
| RF+ Polyarthritis | 10 (20) | 5 (33) | 5 (14) |
| Oligoarthritis, extended | 14 (28) | 1 (7) | 13 (37) |
| Enthesitis-associated | 1 (2) | 0 | 1 (3) |
| Psoriasis | 1 (2) | 0 | 1 (3) |
| Other manifestation | 1 (2) | 0 | 1 (3) |
| Previous BMARD n (%) | | | |
| 0 | 4 (8) | 1 (7) | 3 (9) |
| 1 | 15 (30) | 4 (27) | 11 (31) |
| 2 | 12 (24) | 9 (60) | 3 (9) |
| 3 | 11 (22) | 1 (7) | 10 (29) |
| > 4 (max 6) | 8 (16) | 0 | 8 (24) |
| JADAS10 (0-40) | | | |
| T0: n, median (IQR), mean \pm SD | 49, 13.0 (10) 14 \pm 7.3 | 14, 14.5 (8.8) 13.5 \pm 6.7 | 35, 12.2 (10.0) 14 \pm 8 |
| T1: n, median (IQR), mean \pm SD | 4.0 (6.0) 7.8 \pm 8.0 | 7, 4.0 (2.0) 6.6 \pm 8.0 | 12, 6.0 (9.0) 9.0 \pm 8.2 |
| T2: n, median (IQR), mean \pm SD | 22, 5.5 (7.5) 8.6 \pm 7.5 | 4, 5.0 (5.8) 8.8 \pm 8.2 | 18, 5.5 (8.3) 8.6 \pm 7.8 |
| T3: n, median (IQR), mean \pm SD | 20, 4.0 (7.8) 5.6 \pm 6.9 | 4, 4.0 (9) 5.5 \pm 7.1 | 16, 4.0 (7.0) 5.6 \pm 7.1 |
| ESR (mm/h) | | | |
| T0: n, median (IQR), mean \pm SD | 49, 10 (13) 17 \pm 21 | 14, 5 (5) 7 \pm 9 | 35, 13 (15) 21 \pm 24 |
| T1: n, median (IQR), mean \pm SD | 14, 10 (17) 18 \pm 20 | 6, 7 (16) 15 \pm 20 | 8, 14 (19) 21 \pm 20 |
| T2: n, median (IQR), | 17, 10 (10.0) | 2, 5 (3) | 15, 11 (12) |

| | | | | |
|--------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| | mean \pm SD | 16 \pm 16 | 5 \pm 4 | 17 \pm 17 |
| T3: n, median (IQR), | | 13, 7 (12) | 2, 5 (2) | 11, 11 (13) |
| | mean \pm SD | 13 \pm 12 | 5 \pm 2 | 14 \pm 13 |
| CRP (mg/dL) | | | | |
| T0: n, median (IQR), | | 49, 0,1 (0.7) | 15, 0 (0) | 34, 0.3 (1.1) |
| | mean \pm SD | 0.8 \pm 1.8 | 0.4 \pm 1.5 | 1.0 \pm 1.9 |
| T1: n, median (IQR), | | 0,1 (0,5) | 7, 0 (0.2) | 9, 0.2 (0.8) |
| | mean \pm SD | 1.0 \pm 2.5 | 0.3 \pm 0.8 | 1.4 \pm 3.2 |
| T2: n, median (IQR), | | 19, 0.1 (0.9) | 3, 0 (2.4) | 16, 0.1 (0.8) |
| | mean \pm SD | 1.1 \pm 2.0 | 1.6 \pm 2.8 | 1.0 \pm 1.9 |
| T3: n, median (IQR), | | 15, 0.2 (0.9) | 3, 0 (0.4) | 12, 0.2 (1.2) |
| | mean \pm SD | 0.8 \pm 1.4 | 0.3 \pm 0.4 | 0.9 \pm 1.5 |
| <hr/> | | | | |
| Tofacitinib end reasons, | | 18 (36) | 5 (33) | 11 (31%) |
| n (%) | | 1 (6) | 0 | 1 |
| worsening of IBD | | 2 (12) | 1 | 1 |
| uveitis DA | | 9 (50) | 3 | 6 |
| JIA DA | | 3 (17) | 0 | 3 |
| Uveitis and JIA DA | | 1 (6) | 0 | 1 |
| SE* | | 1 (6) | 1 | 0 |
| Other* | | 1 (6) | 0 | 1 |
| Unknown | | | | |

BMARD: biological disease-modifying drug, DA: disease activity, IBD: inflammatory bowel disease, SE: side effects (1 patient with Abdominal pains and dizziness) and other: patient decision to swap all therapy for holistic therapy. DA disease activity, T0: baseline, T1:3-4 mths, T2: 5-9 mths, T3: 10-14 mths after Tofacitinib start.

Preliminary evaluation of the Musculoskeletal Ultrasound Sum Score (MUSS) in the Treat-to-Target management of JIA

Faekah Gohar¹, Daniel Windschall^{1,2}

¹St. Josef-Stift Sendenhorst, Paediatric Rheumatology, Sendenhorst, Germany

²Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Medical Faculty, Halle (Saale), Germany

Einleitung:

Musculoskeletal ultrasound (MSUS) determined disease activity (DA) is not yet a validated outcome measure in the treat-to-target management of juvenile idiopathic arthritis (JIA). We evaluate change in the MSUS Sum Score (MUSS) and JADAS10 in newly diagnosed patients with polyarticular JIA enrolled in the PROKIND prospective observational study.

Methoden:

MSUS images from patients with polyarticular subtypes of JIA were retrospectively analysed and scored according to the paediatric OMERACT group grading (range 0 to 3) for synovial hypertrophy and effusion (BM) and intrasynovial Doppler signals (PD). The highest BM and PD score of any affected joint/patient was combined to form the MUSS score (maximal possible score 6). MUSS <2 defined sonographic inactive disease (SID) and JADAS10 <3.8 defined clinical inactive disease (CID).

Ergebnisse:

19 patients with OA-Extended (n=1) and RF- Polyarthritis (n=18) were analysed. At T0, all patients had hip, knee, ankle and midfoot (TN, CN) ultrasounds. 81% also had elbow and wrist MSUS. At each follow up the majority of patients received knee, ankle and midfoot scans as standard, plus other joints according to clinical indication. Median (IQR) JADAS10 decreased from T0 (baseline, 24.4, 26.4), to T1 (3-4 months, 5.0, 10.5), T2 (2.5, 5.0), T3 (0.5, 2.0) and T4 (12-16 months, 0, 3.0). The MUSS score (mean, SD) also decreased in time: T0 (4, 1), T1 (1, 2), T2 (0, 2), T3 (0, 0) and T4 (1, 2). Patients with and without CID were analysed for the presence of SID (Table 1). Almost all patients with CID also had SID. At T1, treatment escalation occurred in 4/4 of patients with active sonographic and active clinical disease, and 2/7 patients with active clinical but SID.

Table 1

| | JADAS10 < 3.8 | | JADAS10 > 3.8 | | Treatment intensification |
|--------------------------|-------------------------|---------------------------------------|------------------------------|--|---------------------------|
| | MUSS < 2 CID and SID | MUSS > 2 CID, sonographic AD | MUSS < 2 Clinical AD, SID | MUSS > 2 Clinical and sonographic AD | |
| T 0 n=19 (100%) | 0 | 0 | 0 | 19 (100) | n/a |
| T 1 n=19 (100%) | 8 (42) | 0 | 7 (37) [#] | 4 (21) [*] | 6 |
| T 2 n=16 (100%) | 9 (56) | 1 (6) | 5 (31) | 1 (6) | 2 |
| T 3 n=8 (100%) | 8 (100) | 0 | 0 | 0 | 0 |
| T 4 n=8 (100%) | 7 (88) | 0 | 1 (12) | 0 | 1 |

Key: CID: clinically inactive disease, JADAS10 < 3.8. SID: sonographic inactive disease, MUSS < 2. ^{*}all 4 patients underwent treatment escalation, [#] 2/7 underwent treatment escalation

Schlussfolgerung:

MUSS and JADAS10 correlated well when CID was reached. However, therapy was escalated more often in patients with both SID and CID than just CID. Therefore the combined use of SID and CID for the better discrimination of ongoing disease requiring step-up therapy requires further investigation. Prospective studies incorporating standardised MSUS investigation could test whether use of a combined USS+JADAS10 treatment target could improve short- and long-term outcomes.

Quellenangaben:

- 1 Lazarevic D et al. AB1431 Applicability of standardized ultrasound examination to estimate disease activity in combination with JADAS and inflammation markers in jia patients – the daisy study design. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023;**82**:1944-1945.
- 2 Eulert S et al. Pos0171 A standardized assessment of treatment and outcome of newly diagnosed patients with JIA within the PROKIND project – pathways for polyarticular jia. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;**81**:315.
- 3 Horneff G et al. Protokolle in der Kinderrheumatologie (PROKIND): Treat-to-Target bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis [Protocols in pediatric rheumatology (PROKIND): treat-to-target in polyarticular juvenile idiopathic arthritis]. *Z Rheumatol.* 2024 Feb;**83**(1):15-27.

Offenlegungserklärung:

ProKind is funded by the Innovation Fund “Gemeinsamer Bundesausschuss”, FKZ: 01VSF18031

IL-1 β drives a population of RANKL^{hi} Tregs with stable Foxp3 expression

Julia Schnell^{1,2}, Margaret Chang², Taehyeung Kim², Peter Nigrovic²

¹Heidelberg University Hospital, Department of Rheumatology, Heidelberg, Germany

²Boston Children's Hospital, Division of Immunology, Boston, United States

IL-1 β drives a population of RANKL^{hi} Tregs with stable Foxp3 expression

Regulatory T cells (Tregs) are recognized as a subset of CD4⁺ T cells characterized by expression of the hallmark transcription factor Foxp3 and their central function in immune tolerance (1). Further, Tregs play a role in bone homeostasis, enhancing bone formation (2). Under inflammatory conditions, Tregs may acquire an effector cell phenotype which may contribute to autoimmunity. In the context of systemic juvenile idiopathic arthritis, IL-1 is postulated to be a potent modulator of adaptive immunity promoting Tregs to transdifferentiate into proinflammatory T helper 17 cells (Th17) (3). Recently, we identified a population of IL-1 β -driven osteoclastogenic Tregs, which are characterized by high expression of RANKL. These RANKL^{hi} Tregs induced differentiation of osteoclasts, which contributed to bone erosion in IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) deficient mice, while maintaining suppressive function (4). The effect of IL-1 β on human Tregs however remains to be clarified, which was addressed in this study. Naïve CD4⁺ T cells were isolated from peripheral blood of healthy donors and underwent in vitro Treg differentiation using the CellXVivo differentiation kit in the presence of IL-1 β . Following five days of differentiation, the Treg phenotype was investigated through FACS analysis. The suppressive function and osteoclastogenic capacity were studied in co-cultures with T effector cells and osteoclasts. Our data demonstrate that Tregs expressed the IL-1 receptor (IL-1R) during differentiation with a peak on day two, but not at mature stage. IL-1 β -derived Tregs showed increased expression of TGF- β and IL-17, while maintaining stable Foxp3 expression and suppressive function. Tregs differentiated in the presence of IL-1 β further exhibited an increased population of Foxp3^{lo}RANKL^{hi} cells as well as elevated levels of RANKL surface expression. Our data also indicate an osteoclastogenic effect of IL-1 β -driven Tregs, which however needs to be further investigated on more donors. Together, these findings identify a population of IL-1 β -derived Tregs, characterized by lineage stability and increased RANKL expression with a potential osteoclastogenic effect.

Literature:

1 Fontenot JD, Rasmussen JP, Williams LM, Dooley JL, Farr AG, Rudensky AY. Regulatory T cell lineage specification by the forkhead transcription factor foxp3. *Immunity*. 2005 Mar;22(3):329-41. doi: 10.1016/j.immuni.2005.01.016. PMID: 15780990.

2 Zhu L, Hua F, Ding W, Ding K, Zhang Y, Xu C. The correlation between the Th17/Treg cell balance and bone health. *Immun Ageing*. 2020 Oct 14;17:30. doi: 10.1186/s12979-020-00202-z. PMID: 33072163; PMCID: PMC7557094.

3 Nigrovic PA. Review: is there a window of opportunity for treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis? *Arthritis Rheumatol*. 2014 Jun;66(6):1405-13. doi: 10.1002/art.38615. PMID: 24623686.

4 Levescot A, Chang MH, Schnell J, Nelson-Maney N, Yan J, Martínez-Bonet M, Grieshaber-Bouyer R, Lee PY, Wei K, Blaustein RB, Morris A, Wactor A, Iwakura Y, Lederer JA, Rao DA, Charles JF, Nigrovic PA. IL-1 β -driven osteoclastogenic Tregs accelerate bone erosion in arthritis. *J Clin Invest*. 2021 Sep 15;131(18):e141008. doi: 10.1172/JCI141008. PMID: 34343136; PMCID: PMC8439607.

Fieberdauer beim familiären Mittelmeerfieber – nie länger als 72 Stunden? Eine Übersicht zum Protrahierten febrilen Myalgie-Syndrom bei Kindern und Jugendlichen

Anton Hospach¹, Friederike Blankenburg¹, Anita Heinkele¹, Tilmann Kallinich², Kristina Rücklova¹

¹Klinikum Stuttgart, Pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Germany

²Charite Berlin, Berlin, Germany

Einleitung:

Das protrahierte febrile Myalgie-Syndrom (PFMS) ist eine seltene Erkrankungsmanifestation des familiären Mittelmeerfieber (FMF), das oft über 4-6 Wochen mit schweren beeinträchtigenden Muskelschmerzen, Fieber, Bauchschmerzen und Diarrhoe einhergeht. Oft sind auch petechiale Hautveränderungen – wie bei der IgA Vaskulitis- zu sehen. Da die Symptomatik so lange anhält denkt man oft nicht an eine Variante des FMF. Mit dem Ziel den Bekanntheitsgrad des PFMS zu steigern wurde die Literatur zu gesichtet mit dem Fokus auf Primärmanifestation und die aktuelle Therapie.

Methoden:

Fallpräsentation eines 6 jr Mädchens mit PFMS bei dem die Diagnose verzögert gestellt wurde. Systematische Literaturübersicht mittels PudMed mit dem Schlüsselwort “protracted febrile myalgia”. Analyse von 7 Standardlehrbüchern der Rheumatologie zu Informationen über PFMS.

Ergebnisse:

Ein 6 jr Mädchen hatte über 6 Wochen ausgeprägte Myalgien, Fieber, Bauchschmerzen und einen petechialen Ausschlag. Trotz multipler diagnostischer Prozeduren wurde die Diagnose erst retrospektiv gestellt nachdem der Befund der Molekulargenetik (M694V +/-) die Diagnose FMF bestätigte.

In der Literatur waren 18 Artikel mit insgesamt 77 pädiatrischen Patienten (eigener Bericht ausgeklammert) zu finden. Das Publikationsdatum reichte von 2000-2024; die Anzahl der in den Serien erfassten Patienten ist mit 1-14 gering. 42/77 (55%) Patienten präsentierten sich erstmals mit PFMS als Manifestation des FMF und 8 (10%) waren afebril. Cortikosteroide (CS) wurden bei 59/77 (77%) Patienten als effektiv berichtet, bei CS refraktären Fällen wurde Anakinra bei 5 erfolgreich eingesetzt.

Die Übersicht zu den Lehrbüchern zeigte, dass die Myalgie als schwere Manifestation bei 6/7 erwähnt wurde, Bauchschmerzen, Diarrhoe und das petechiale Exanthem nur in 1 Buch erwähnt wurde. Die wochenlang anhaltende Symptombdauer wurde nur in 2 Textbüchern erwähnt, die effektive Behandlung mit CS in 2, mit Anakinra in 1 Buch.

Schlussfolgerung:

PFMS ist eine schwere Erkrankung mit einer Vielzahl an Symptomen. Da sich dieses Krankheitsbild vor allem mit der wochenlangen Dauer fundamental von der üblichen FMF Symptomatik unterscheidet, kann es übersehen werden. Dies ist vor allem dann der Fall wenn sich das PFMS als Primärmanifestation der FMF zeigt. Dabei ist eine rasche Diagnosestellung wichtig um die Schmerzen zu lindern und um unnötige diagnostische und therapeutische Massnahmen zu verhindern. Das Krankheitsbild sollte spezifischer in den Lehrbüchern dargestellt werden, insbesondere die lange Dauer der Symptomatik.

KI.31

Protokoll für ein prospektives multizentrisches Register zum Vergleich von Nachbehandlungsprotokollen mit verschiedenen Belastungsumfängen nach IACSI am Knie bei JIA innerhalb der GKJR

Sophia Meister¹, Mathias Georgi¹, Boris Hügle¹, Faekah Gohar², Andreas Urban³, Ralf Trauzeddel⁴, Rainer Berendes⁵, teilnehmende Zentren der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie⁶, Johannes-Peter Haas¹

¹DZKJR, Garmisch-Partenkirchen, Germany

²St.Josef-Stift Sendenhorst, Sendenhorst, Germany

³Klinikum St.Marien Amberg, Amberg, Germany

⁴Helios Klinik Berlin-Buch, Berlin, Germany

⁵St.Marien Kinderkrankenhaus, Landshut, Germany

⁶GKJR, Berlin, Germany

Einleitung:

In einer Umfrage unter Mitgliedern der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) zeigten sich deutliche Unterschiede der Nachbehandlung bei intraartikulärer Corticosteroidinjektion (IACSI) des Kniegelenks bei JIA[1]. Validierte Empfehlungen zur Nachbehandlung bei IACSI liegen derzeit nicht vor.

Methoden:

Auf Basis der Umfragedaten[1] und Rückmeldungen der Kooperationspartner wurden Vergleichsgruppen zur Gegenüberstellung der Belastungsdosierung nach IACSI gebildet. Ziel dieser Studie ist ein prospektives Register zur Gelenkbelastung bzw. -entlastung nach IACSI des Kniegelenks zu erheben, um den Einfluss auf die Zeit bis zum Auftreten von klinischen oder laborchemischen Entzündungszeichen zu evaluieren. Die Ergebnisse können Grundlage für Empfehlungen zur Belastungsdosierung nach IACSI am Knie liefern. Ferner werden möglicherweise Belastungsparameter identifiziert, die Einfluss auf den Heilungsverlauf nach einer IACSI haben.

Ergebnisse:

In einer prospektiven multizentrischen Studie werden 50 JIA-Patienten mit oligo- und polyartikulärem Verlauf der JIA zwischen 6-18 Jahren und einer IACSI des Kniegelenks mit unterschiedlicher Kniebelastung postpunktionell in zwei Gruppen verglichen.

| | | Betruhe | Komplette Entlastung | Teilbelastung |
|-----------------|-------------------------------------|----------------|-----------------------------|----------------------|
| Gruppe A | Geringe Belastung nach IACSI | 1-3 d | ≥ 1 d | Sofort nach Punktion |
| Gruppe B | Hohe Belastung nach IACSI | keine | Keine | ≤ 7 d |

Primärer Outcome ist „Time to flare“, die Zeitspanne bis zu einem Schub (Klinischer, sonographischer oder laborchemischer Nachweis mehr als 2 Wochen nach Gelenkinjektion nach zwischenzeitlichem Rückgang der Entzündungszeichen). Zu drei Messzeitpunkten erfolgen Routineuntersuchungen mit Bestimmung von CRP, ESR, JADAS, sowie Erfassung von Gelenkschmerz, Bewegungsumfang, Schwellung, Gelenksteifigkeit, Gelenksituation mittels Gelenksonographie und Gehgeschwindigkeit (über eine Distanz von 50ft (15 Meter)) sowie Dokumentation der medikamentösen Therapie. Mittels Fragebogen werden weitere Parameter wie Physiotherapie und Sport erfasst. Statistisch wird auf Zusammenhang und Unterschied geprüft.

Arbeitshypothesen: die Zeitspanne bis zum Auftreten eines Rezidives nach IACS wird beeinflusst durch: 1. Zeitpunkt der Wiederbelastung; 2. Grad und Umfang der Belastung nach IACS.

Schlussfolgerung:

Auf Basis der Ergebnisse sollen Empfehlungen zur Notwendigkeit und Dosierung einer Belastung nach IACS erarbeitet werden.

Quellenangaben:

[1] Meister et al., Behandlung nach intraartikulärer Corticosteroid Injektion (IACSI) bei Juveniler Idiopathischer Arthritis (JIA) – Umfrage bei Mitgliedern der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR). Poster präsentiert bei: 51. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). 30.8.2023, Leipzig.

Teilnehmende Zentren der GKJR: Klinikum St.Georg Leipzig, Praxis für Kinderheilkunde und Kinderrheumatologie Dr. M. Rühlmann, Kinderarztpraxis Ober-Ingelheim, Clementine Kinderhospital Frankfurt am Main, Universitätsklinikum Leipzig, Universitätsklinikum Münster, Universitätsklinikum Essen, Kinder- und Jugendarzt Dr. Leipold, Medizinischen Hochschule Hannover, Gesundheit Nord gGmbH Klinikverbund Bremen, Kinderärzte am Siebengebirge, Klinikum Herford, Klinikum Dortmund gGmbH, KJF Klinik Josefinum gGmbH, Universitätsklinikum Brandenburg an der Havel, Universitätsklinikum Aachen AÖR, Waldklinikum Gera, Universitätsklinikum Freiburg, Universitätsklinikum Jena, Klinikum Friedrichshain, Universitätsklinikum Dresden, Universitätsklinikum Düsseldorf, Kinderkrankenhaus St.Marien Landshut, Marienhospital Witten, Helios Klinikum Berlin-Buch, Universitätsklinikum Erlangen, Klinikum St.Marien Amberg, St.Josef-Stift Sendenhorst

Ist Avacopan in Kombination mit Rituximab eine bessere Therapieoption bei mikroskopischer Polyangiitis?

Jelizaveta Weise¹, Kristina Möller², Frank Weller-Heinemann¹

¹Eltern-Kind-Zentrum Prof. Hess, Klinikum Bremen-Mitte, Kinderrheumatologie, Bremen, Germany

²Eltern-Kind-Zentrum Prof. Hess, Klinikum Bremen-Mitte, Kinderneurologie, Bremen, Germany

Einleitung:

Die mikroskopische Polyangiitis (MPA) ist eine ANCA-assoziierte nekrotisierende, nicht granulomatöse Vaskulitis mit wenig oder gar keinen Immunkomplexablagerungen. Bei der MPA sind überwiegend die kleinen Gefäße der Niere und der Lunge involviert. In der Regel findet sich eine Assoziation zu den anti-MPO-ANCA. Bei pädiatrischen Patienten liegt die Inzidenz bei 0,5 - 6,4 pro Million und das mittlere Erkrankungsalter beträgt 9 -12 Jahre. Überwiegend ist das weibliche Geschlecht betroffen. Eine Nierenbeteiligung mit Hypertension, Proteinurie, Hämaturie, Einschränkung der Nierenfunktion, Lungenbeteiligung mit pulmonaler Hämorrhagie, Hautmanifestation mit palpabler Purpura und Livedo reticularis sind klinische Manifestationen der MPA (3).

Methoden:

Wir berichten über eine 15jährige Patientin in leicht reduzierten Allgemeinzustand, die seit 2 Wochen unter postprandialen Erbrechen leidet. Laborchemisch waren die anti-MPO-ANCA massiv erhöht und es zeigte sich ein akutes Nierenversagen mit einer eGFR nach Grubb von 30 ml/min/1,73 qm und einer Proteinurie von über 2 g Protein auf Kreatinin bezogen. Eine Nierenbiopsie erbrachte eine rasch progressive pauci-immune Glomerulonephritis, sowie einen akuten potentiell reversiblen Tubulusepithelschaden mit schwerer aktiver tubulointerstitieller Nephritis. Nach 2022 ACR/EULAR Klassifikationskriterien für ANCA-Vaskulitis wurde die Diagnose einer mikroskopischen Polyangiitis gestellt (1). Eine Lungen- oder Hautbeteiligung bestand nicht. Unter einer Therapie mit systemischen Kortikosteroiden und Rituximab besserten sich die Nierenretentionsparametern. Nach Genehmigung der Krankenkasse wurde eine zusätzliche Therapie mit Avacopan begonnen, um einen steroidsparenden Effekt zu erreichen. Eine renale Hypertension wurde mit Ramipril behandelt und bei Vorliegen einer renalen Anämie wurde Darbopoetin verabreicht.

Schlussfolgerung:

Die Mikroskopische Polyangiitis ist eine seltene Vaskulitis, bei der ein früher Therapiebeginn für die Prognose entscheidend ist. Für die Therapie im Kindesalter existieren keine randomisierten Studien. In Beschreibungen von pädiatrischen Patienten wurden meist Steroide, Cyclophosphamid und

Rituximab eingesetzt. Avacopan in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid kann sowohl zum Erreichen der Remission in Betracht gezogen werden, als auch zur schnelleren Reduktion von oralen Prednisolon führen (2). Eine Besserung der Nierenfunktion wurde bei unserer Patientin unter der Therapie mit Steroiden und Rituximab erreicht. Allerdings besteht noch eine große Proteinurie. Es bleibt noch abzuwarten, ob Avacopan trotz weiterer Reduktion der systemischen Steroiden zur Remission der Proteinurie führen wird.

Quellenangaben:

1

Jung Yoon Pyo et al., Comparison of the 2022ACR/EULAR classification criteria for ANCA- associated vasculitis with previous criteria. Yonsei Med J 2023 Jan;64(1):11-17

2

Hellmich B et al., EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. Ann Rheum Dis 2024;83:30-47.doi:10.1136/ard-2022-223764

3

Horneff G, Minden K, Praktische Kinder- und Jugendrheumatologie 2020

Offenlegungserklärung:

Keine Interessenkonflikte

Bewegungsverhalten Heranwachsender mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung: Ergebnisse einer Akzelerometrie-Studie

Florian Milatz¹, Lisa Voigt², Jens Klotsche¹, Tilmann Kallinich¹¹³, Ralf Trauzeddel⁴, Daniel Windschall⁵, Sandra Hansmann⁶, Nadja Baumeister⁷, Johannes-Peter Haas⁸, Moritz Klaas⁹, Hermann Josef Girschick⁹, Joachim Peitz¹⁰, Alexander Burchartz¹¹, Kirsten Minden¹¹³

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Berlin, Germany

²Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Germany

³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁴HELIOS Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Germany

⁵St.-Josef-Stift Sendenhorst, Berlin, Germany

⁶Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Germany

⁷Technische Universität München, München, Germany

⁸Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, Germany

⁹Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Germany

¹⁰Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin, Sankt Augustin, Germany

¹¹Karlsruher Institut für Technologie, Karlsruhe, Germany

Einleitung:

Körperliche Aktivität (KA) und sitzendes Verhalten (SV) sind zwei Lebensstilfaktoren, die das Risiko frühzeitiger kardiovaskulärer und Gesamtmorbidität beeinflussen können. Ihre gegenseitige Abhängigkeit und ihr kompositioneller Charakter bei der Bewertung (sekundär)präventiver Eigenschaften gewinnen zunehmend an Bedeutung und werden methodisch mittels Compositional Data Analysis (CoDA) berücksichtigt [1]. Im Rahmen dieser Studie sollten erstmals a) die zeitliche Komposition von SV, leichter KA sowie moderater bis intensiver KA (MVPA) bei Heranwachsenden mit JIA im Vergleich zu alters- und geschlechtsgleichen Kontrollen eruiert und b) ihr Zusammenhang mit klinischen und patientenberichteten Outcomes untersucht werden.

Methoden:

Im Zeitraum Juni 2021 bis Juni 2023 wurden im Rahmen der ActiMON-Studie an sieben pädiatrisch-rheumatologischen Zentren 10- bis 20-Jährige mit JIA rekrutiert. Die Messung des alltäglichen Bewegungsverhaltens erfolgte an sieben konsekutiven Tagen während der Wachzeiten mittels Akzelerometer (ActiGraph wGT3X-BT). Die Datensammlung und -verarbeitung geschah unter Einhaltung internationaler Empfehlungen [2] und methodisch identisch zur bundesweiten Motorik-Modul Studie (MoMo) des Robert Koch-Instituts [3]. Verknüpft mit klinischen Daten aus der Kinder-Kerndokumentation (Kinder-KD) und Angaben zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (PedsQL 4.0), erfolgte die Auswertung entsprechend des CoDA-Ansatzes.

Ergebnisse:

126 (von 139) Patient:innen (mittlere Krankheitsdauer $8,3 \pm 4,5$ Jahre, Oligoarthritis 46%, Polyarthritis 30%, cJADAS-10 $2,4 \pm 2,9$) wiesen valide Tragezeiten auf. Ihnen wurden jeweils Daten einer alters- und geschlechtsgleichen Kontrollperson aus MoMo zugeordnet (mittleres Alter $15,0 \pm 2,1$ Jahre, weiblich 67%). Das von der WHO empfohlene Mindestmaß von durchschnittlich 60 Minuten MVPA am Tag erfüllten 24% der Patient:innen und 8% der Kontrollen. Relativ zur Gesamttragezeit verbrachten Patient:innen durchschnittlich mehr Zeit in SV ($p < 0,001$) und intensiver KA ($< 0,001$), hingegen weniger Zeit in leichter KA ($p < 0,001$) als Kontrollpersonen (Tab. 1). In beiden Gruppen ließen sich hinsichtlich der Komposition des Bewegungsverhaltens keine Unterschiede zwischen Wochen- und Wochenendtagen registrieren. Während spätadoleszente Patient:innen ein umfangreicheres SV als frühadoleszente aufwiesen ($p = 0,036$), ließen sich keine Assoziationen zur Krankheitsaktivität (cJADAS-10) und Funktionseinschränkung (CHAQ) ermitteln. Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, cJADAS-10, CHAQ und depressive Symptome (PHQ-9) war die Gesamtkomposition des Bewegungsverhaltens mit dem PedsQL Summenscore assoziiert ($p = 0,003$). Dieser korrelierte im Verhältnis zu allen anderen Verhaltensweisen positiv mit MVPA ($p = 0,047$).

Schlussfolgerung:

Die Komposition des alltäglichen Bewegungsverhaltens junger Menschen mit JIA unterscheidet sich signifikant von jener der Allgemeinbevölkerung und steht im Zusammenhang zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Zur Verbesserung selbiger sollte eine zeitliche Umverteilung zugunsten von MVPA angestrebt werden, beispielsweise durch bewegungsreichere Aktivitäten an schulfreien Wochenendtagen.

Quellenangaben:

- 1 Dumuid D, et al. Compositional Data Analysis in Time-Use Epidemiology: What, Why, How. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17:2220.
- 2 Migueles JH, et al. Accelerometer data collection and processing criteria to assess physical activity and other outcomes: A systematic review and practical considerations. *Sports Med*. 2017;47:1821-45.
- 3 Burchartz A, et al. Measurement of Physical Activity and Sedentary Behavior by Accelerometry Among a Nationwide Sample from the KiGGS and MoMo Study: Study Protocol. *JMIR Res Protoc*. 2020;9:e14370.

Offenlegungserklärung:

ActiMON wird im Rahmen des Forschungsverbundes TARISMA durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert (FKZ: 01EC1902F).

Tabelle 1: Demographische und bewegungsbezogene Charakteristika

| Variables | JIA (n=126) | Kontrollen (n=126) | p |
|--|-----------------------|------------------------------|------------------|
| Alter (Jahre), MW (SD) | 15,0 (2,1) | | - |
| Weiblich, Anzahl (%) | 84 (66,7) | | - |
| Body mass index (kg/m ²), MW (SD) | 21,1 (4,1) | 21,6 (3,6) | 0,121 |
| Körperhöhe, cm, MW (SD) | 165,7 (9,8) | 166,8 (10,4) | 0,218 |
| Körpergewicht, kg, MW (SD) | 58,5 (15,0) | 60,7 (13,0) | 0,101 |
| PedsQL Summenscore (0-100), MW (SD) | 83,8 (12,5) | - | - |
| Anzahl valider Tragetage*, MW (SD) | 6,6 (0,6) | 6,7 (0,6) | 0,140 |
| Akzelerometer-Tragezeit (Min Tag ⁻¹) | 861,1 (118,8) | 860,7 (115,1) | 0,835 |
| Sitzendes Verhalten (Min Tag ⁻¹) | 740,6 (122,9) | 669,9 (114,0) | <0,001 |
| Leichte KA (Min Tag ⁻¹) | 71,4 (24,5) | 148,2 (44,0) | <0,001 |
| Moderate KA (Min Tag ⁻¹) | 14,6 (6,4) | 13,9 (6,3) | 0,234 |
| Intensive KA (Min Tag ⁻¹) | 34,5 (16,0) | 24,3 (12,1) | <0,001 |
| Moderate bis intensive KA (Min Tag ⁻¹) | 49,1 (19,1) | 38,2 (16,1) | <0,001 |

JIA, juvenile idiopathische Arthritis; PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory; KA, körperliche Aktivität; MW, Mittelwert; SD, Standardabweichung. *Mindesttragezeit von jeweils 8 Stunden

Application of a novel Musculoskeletal Ultrasound Sum Score (MUSS) in patients with Juvenile Idiopathic Arthritis

Daniel Windschall^{1,2}, Faekah Gohar¹

¹St. Josef-Stift Sendenhorst, Paediatric Rheumatology, Sendenhorst, Germany

²Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Medical Faculty, Halle (Saale), Germany

Einleitung:

Musculoskeletal ultrasound (MSUS) evaluation is increasingly used in the monitoring of disease activity (DA) in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA). Few studies have evaluated MSUS scores for JIA, and without longitudinal data. The PROKIND prospective treat-to-target observational longitudinal multi-center study enrolled patients at diagnosis. We analysed the longitudinal change in MSUS scores and clinical DA (JADAS-10).

Methoden:

MSUS of standard (knee, ankle, midfoot (TN, CN)) plus other affected joints was performed at each visit. BM and PD were semi-quantitatively graded according to the paediatric OMERACT score. Synovial hypertrophy and effusion (BM) were graded from 0 to 3, depending on the extent of effusion and/or synovial hypertrophy and intra-synovial blood flow (PD) graded 0 (no intrasynovial Doppler signal) to 3 (confluent Doppler signals in more than 30% of the visible synovial tissue). For analysis, the highest BM and PD score of any affected joint per patient were added together as the Musculoskeletal Ultrasound Sum Score (MUSS, maximal score possible 6) and compared with clinical DA (JADAS-10 score), **Figure 1**.

Ergebnisse:

Patients with Oligoarthritis (OA), n=12, age (median, range) 4 (1-16) years, OA-Extended (OA-Ex)/RF-Polyarthritis, n=27, 6 (1-15) and RF+ Polyarthritis n=4, 13 (9-16) at baseline (Diagnosis, T0) were included. At T0, 100% of patients with a polyarticular course had standard joint plus hip ultrasounds, and 81% of RF-/Oligo-Ex patients also had MSUS of their elbows and hands, in comparison to 100% of those with RF+ polyarthritis. At follow up the majority of patients received knee, ankle and midfoot scans as standard, and other joints were scanned according to clinical need. In each JIA-subgroup a significant reduction in JADAS-10 from T0 to T1 (3-4 mth visit) could be demonstrated, which correlated with $\geq 50\%$ reduction in the MUSS. Both JADAS-10 and MUSS decreased in parallel at each visit until T4 (12-16 mths) after baseline.

Schlussfolgerung:

This novel MUSS based on the sum of the highest BM and PD grade of each individual patient correlated well with DA over time after initial JIA diagnosis. In further studies MUSS could be tested and validated by higher numbers of patients in the treat-to-target management under therapy and remission.

Quellenangaben:

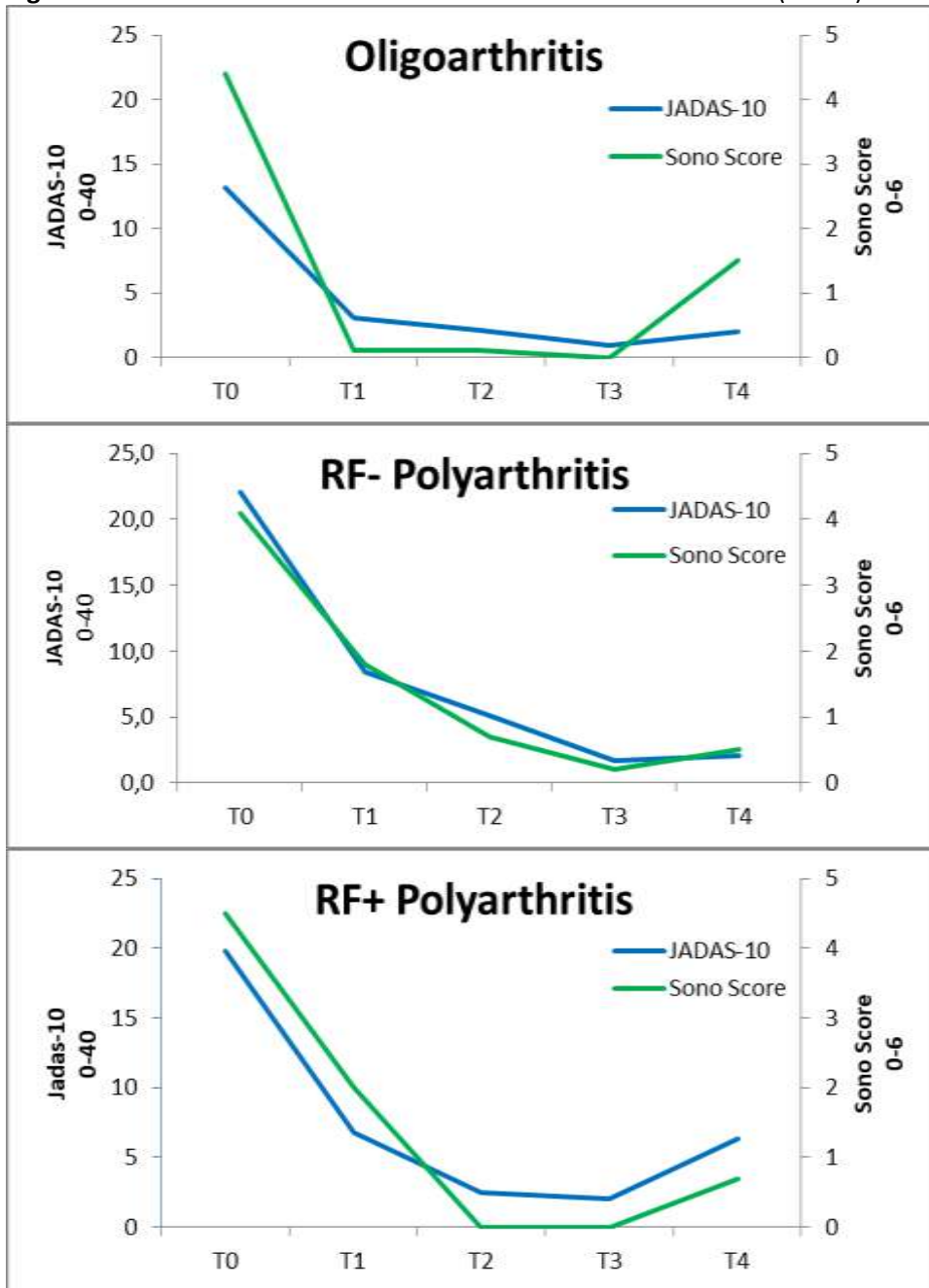
1 Eulert S, Vollbach K, Tenbrock K, et al. Pos0171 A standardized assessment of treatment and outcome of newly diagnosed patients with JIA within the PROKIND project – pathways for polyarticular jia. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2022;81:315.

2 Horneff G, Minden K, Foell D, Klotsche J, Tenbrock K; PROKIND-Arbeitsgruppe. Protokolle in der Kinderrheumatologie (PROKIND): Treat-to-Target bei polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis [Protocols in pediatric rheumatology (PROKIND): treat-to-target in polyarticular juvenile idiopathic arthritis]. *Z Rheumatol.* 2024 Feb;83(1):15-27.

Offenlegungserklärung:

Funding: ProKind is funded by the Innovation Fund “Gemeinsamer Bundesausschuss”, FKZ: 01VSF18031

Figure 1: Correlation of JADAS-10 with the Novel MSUS Sum Score (MUSS)



Versorgungssituation junger Erwachsener mit chronischer Arthritis

Martina Niewerth¹, Ursula Marschall², Ina Liedmann¹, Nadine Grösch¹, Claudia Sengler¹, Jens Klotsche¹, Susanne Schalm³, Kirsten Minden^{1,4}

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Berlin

²BARMER, Wuppertal, Germany

³Rheumatologie im Zentrum, München

⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Pädiatrie m.S. Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany

Einleitung:

Mit Erreichen des Erwachsenenalters steht für junge Menschen mit chronischen Arthritiden der Übergang von der pädiatrischen in die internistische Rheumatologie an und 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 alle bei der BARMER Versicherten im Alter zwischen 16 und 25 Jahren mit der Abrechnungsdiagnose chronische Arthritis (ICD-10 M08, M09.0, M45, M46, M07.0-3, L40.5, M05 oder M06) ermittelt. Diese wurden angeschrieben und gebeten einen Fragebogen auszufüllen. Die Abrechnungsdaten zur Inanspruchnahme von 2018-2021 und die Fragebogendaten aus 2022 zum gesundheitlichen Befinden (beurteilt anhand numerischer Ratingskalen von 0-10 (NRS)) der Versicherten wurden zur Analyse der Versorgungssituation junger Erwachsener (≥ 20 Jahre) herangezogen.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 2.144 Versicherte der BARMER mit Arthritisbeginn vor dem vollendeten 18. Lebensjahr kontaktiert, 723 (34%) nahmen an InfoTrans teil. Darunter waren 325 Versicherte ≥ 20 Jahre (81% weiblich, Alter $22 \pm 1,4$ Jahre): 261 mit JIA, 17 mit Spondyloarthritis und 47 mit rheumatoider Arthritis.

Von den 269 zuvor kinderrheumatologisch Betreuten befand sich im jungen Erwachsenenalter etwa ein Drittel nicht mehr in rheumatologischer Versorgung. Gründe für die Nicht-Inanspruchnahme einer rheumatologischen Versorgung umfassten Zugangsprobleme in 16%, fehlende Zeit in 12%, Unwirksamkeit oder Ablehnung der medikamentösen Therapie in 8%, Unsicherheit/Angst in 5%.

Nicht-fachspezifisch versorgte junge Erwachsene mit Arthritis waren stärker in ihrem Allgemeinbefinden (WHO-5) beeinträchtigt, etwas seltener teil-/vollzeiterwerbstätig und häufiger arbeitsunfähig als fachspezifisch Versorgte (siehe Tabelle). Berentet war kein Patient. Während die DMARD-Therapieraten bei den internistisch-rheumatologisch Versorgten in den Jahren vor der Befragung bei 63% lagen, gingen sie bei den nicht fachspezifisch Versorgten über die Zeit von 30% auf 18% zurück. Auch nicht fachspezifisch versorgte Patienten mit Polyarthritiden erhielten deutlich seltener DMARDs (10/53, 19%), inklusive Biologika, als fachspezifisch versorgte (31/43, 72%). Die Krankheitslast der nicht fachspezifisch versorgten Polyarthritidenpatienten unterschied sich kaum von jener fachspezifisch Versorgter (gesundheitliches Befinden $3,4 \pm 2,4$ vs. $3,3 \pm 2,2$ Schmerz $2,7 \pm 2,5$ vs. $3,1 \pm 2,5$, Alltagsfunktion $1,9 \pm 2,4$ vs. $2,3 \pm 2,7$). Zudem waren die nicht fachspezifisch versorgten Polyarthritidenpatienten häufiger depressiv (WHO-5 ≤ 28 34% vs. 19%) und häufiger arbeitsunfähig (38% vs. 28%).

| | Internistisch-rheumatologisch versorgt | Nicht fachspezifisch versorgt |
|--|--|-------------------------------|
| N | 122 | 147 |
| Alter bei Befragung in Jahren, mean \pm SD | 22 \pm 1,3 | 22 \pm 1,5 |
| Weibliches Geschlecht, % | 98 (80) | 116 (79) |
| Polyarthritiden, n (%) | 43 (35%) | 53 (36%) |
| Medikamentöse Therapie in letzten 12 Monaten | | |
| Glukokortikoide, n (%) | 27 (22) | 13 (9) |
| NSAR, n (%) | 64 (52) | 44 (30) |
| Opioide, n (%) | 2 (2) | 6 (4) |
| DMARDs, n (%) | 77 (63) | 26 (18) |
| bDMARDs, n (%) | 52 (43) | 17 (12) |
| DMARDs jemals in den drei Jahren vor Befragung, n (%) | 94 (77) | 48 (33) |
| Patientenberichtete Outcomes (NRS 0-10), mean \pm SD | | |
| Gesundheitszustand | 3,1 \pm 2,1 | 3,3 \pm 2,4 |
| Schmerz | 3,0 \pm 2,6 | 2,7 \pm 2,5 |
| Müdigkeit | 3,8 \pm 3,2 | 3,5 \pm 3,2 |
| Alltagsfunktion | 2,3 \pm 2,7 | 2,0 \pm 1,5 |
| WHO-score ≤ 28 , n (%) | 24 (20) | 38 (26) |
| Arbeitsunfähigkeit letzte 12 Monate, n (%) | 39 (32) | 59 (40) |
| Vollzeit/Teilzeit erwerbstätig, n (%) | 54 (44) | 55 (37) |
| Arbeitslos, n (%) | 2 (2) | 6 (4) |
| Berufsreife, Mittlere Schulreife, n (%) | 31 (25) | 39 (27) |
| Hochschulreife, n (%) | 89 (73) | 102 (69) |

Schlussfolgerung:

Die InfoTrans-Daten legen nahe, dass eine internistisch-rheumatologische Versorgung die Voraussetzung für eine kontinuierliche Rheumatherapie darstellt. Konsequenzen einer Unterversorgung können Einschränkungen im gesundheitlichen Befinden und in der Teilhabe sein.

Offenlegungserklärung:

Das Projekt InfoTrans wird vom Innovationsfonds gefördert (01VSF20012).

Chronisch nicht-bakterielle Osteomyelitis im Kindesalter- Entwicklung von Composite scores zur Beschreibung von Krankheitsaktivität und inaktiver Erkrankung

Christiane Reiser^{1,2}, Jens Klotsche^{3,4}, Nadine Grösch³, Martina Niewerth³, Kirsten Minden^{3,4}, Hermann Josef Girschick^{5,6,7}

¹Landeskrankenhaus Bregenz, Kinderklinik, Bregenz, Austria

²Universitätskinderklinik I, Abteilung für Pädiatrische Rheumatologie und autoinflammation reference center Tuebingen (arcT), Tübingen, Germany

³Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Germany

⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, corporate member of Freie Universität Berlin, Humboldt Universität zu Berlin, and Berlin Institute of Health, Berlin, Germany

⁵Vivantes Klinikum Friedrichshain, Kinderklinik, Berlin, Germany

⁶German Center for Growth and Development DeuzWeg, Berlin, Germany

⁷Universitätskinderklinik, Universität Wuerzburg, Würzburg, Germany

Einleitung:

Die chronische nicht-bakterielle Osteomyelitis (CNO) ist eine Autoinflammationserkrankung des Knochens. Die Bewertung der Krankheitsaktivität (DA) bei CNO hat direkte Auswirkungen auf die Therapieentscheidungen, aber ihre Objektivierung wird weiterhin diskutiert. Auch existieren bislang keine international akzeptierten Kriterien für eine inaktive Krankheit bzw. Remission. Bisher basiert die Einschätzung der DA auf der Beurteilung durch Patienten, Ärzte und Radiologen. Der 2010 publizierte pedCNO-Aktivitätsscore (bestehend aus der globalen Einschätzung der Krankheit durch den Patienten (PGA) oder Schmerzen (PAP), dem Childhood Health Assessment Questionnaire (C-HAQ), der Einschätzung der Krankheitsaktivität durch den Arzt (PhGA), der BSG und der durch MRT-Bildgebung definierten Anzahl von Knochenläsionen) gestattet analog zum Ped-ACR-Response für die JIA eine Quantifizierung von Veränderungen in der Krankheitsaktivität. Der kürzlich von der internationalen CARRA CNO-Initiative vorgeschlagene numerische composite Krankheitsaktivitätsscore (CARRA CDAS) basiert auf PGA und PAP, sowie der Anzahl der betroffenen Knochenläsionen (klinisch).

Zielsetzung: Basierend auf den Daten der Kinderkerndokumentation, wurden verschiedene Scores (z.B. pedCNO-90, CARRA CDAS, numerische composite Krankheitsaktivitätsscores mit u. a. Berücksichtigung der Zahl aktiver Knochenläsionen im MRT) angewandt, um die Krankheitsaktivität bzw. die Häufigkeit einer inaktiven Erkrankung zu beschreiben.

Methoden:

Patienten mit bestätigter Diagnose einer CNO, die erstmals zwischen 2015 und 2020 in die KD aufgenommen wurden, eine Krankheitsdauer von höchstens 12 Monaten bei der Aufnahme hatten und innerhalb der ersten 4 Jahre der Krankheit mindestens einen Folgebesuch hatten, wurden in die

Analyse eingeschlossen. Numerische composite Scores, die die CNO-Krankheitsaktivität im Laufe der Zeit aus verschiedenen Perspektiven (Anzahl der Ganzkörper MRT-Läsionen im Vergleich zur Anzahl der klinischen Läsionen, Fokus des Patienten und/oder des Arztes) beschreiben, wurden berechnet und auf ihre Responsivität im Krankheitsverlauf sowie insbesondere auch hinsichtlich der Beurteilung einer inaktiven Krankheit überprüft.

Ergebnisse:

Es wurden 400 Patienten eingeschlossen, 20% der Patienten erreichten das 4-Jahres-Follow-up. Der pedCNO90 als neu eingeführter Parameter wurde bei knapp der Hälfte der Patienten zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchung erreicht. Die DA wurde unter Verwendung des kürzlich vorgeschlagenen patientenzentrierten CARRA-CDAS beschrieben, zusätzlich zu den auf MRT basierenden Varianten von composite Scores. Weitere Kombinationen der Variablen, einschließlich MRT-definierter Läsionen (MRT-DAS) oder der PhGA, wurden entsprechend berechnet. Alle sechs berechneten composite scores zeigten eine signifikante Verbesserung von Baseline bis zum Ein-Jahres-Follow-up. Der composite Score bestehend aus Anzahl der MRT-Läsionen, PhGA und PGA scheint die DA über mehrere Jahre bei CNO-Patienten jedoch am besten zu beschreiben.

| | |
|---|-------------------------------|
| Basierend auf der Anzahl an klinischen Läsionen: | |
| Rein patientenorientiert | Arzt- und patientenorientiert |
| CARRA CDAS (PGA, PAP, klinische Läsionen) | PhGA, PAP, klinische Läsionen |
| | PGA, PAP, klinische Läsionen |
| Basierend auf der Anzahl an MRT Läsionen: | |
| MRI CDAS (PGA, PAP, MRT Läsionen) | PhGA, PAP, MRT Läsionen |
| | PGA, PAP, MRT Läsionen |

Schlussfolgerung:

In der KD dokumentieren verschiedene composite Scores zur Implementierung der DA eine langfristig günstige Prognose, bzw. minimale Krankheitsaktivität. Composite Scores, die die Anzahl der MRT-Läsionen und/oder die PhGA zusätzlich zur patientenzentrierten Beurteilung einschließen, scheinen vielversprechende Werkzeuge zur Beschreibung der DA zu sein. Ausschließlich patientenzentrierte Scores könnten bei z. B. Vorliegen einer Schmerzverstärkung die Objektivierung der Krankheitsaktivität erschweren.

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenskonflikte. Die Kerndokumentation wurde in den Jahren von 2015 bis 2022 von der Deutschen Kinderreuma-Stiftung, Pfizer, Abbvie, Chugai, gsk und Novartis gefördert.

Klinische Erfahrungen mit Belimumab beim juvenilen systemischen Lupus erythematodes - eine BIKER-Registerstudie

Gerd Horneff¹, Normi Brück², Frank Dressler³, Johannes-Peter Haas⁴, Tilmann Kallinich⁵, Ralf Trauzeddel⁶, Ariane Klein¹

¹Sankt Augustin, Sankt Augustin, Germany

²Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden, Dresden, Germany

³Kinderklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, Hannover, Germany

⁴Deutsches Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Garmisch-Partenkirchen, Germany

⁵Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Berlin, Germany

⁶Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Germany

Einführung:

Belimumab inhibiert die Aktivität von BLYSS und somit die B-Zellaktivierung, welche bei der Behandlung des systemischen Lupus erythematodes (SLE) von Bedeutung ist. Es wurde als erstes Biologikum auch für den für den juvenilen SLE (jSLE) ab einem Alter von 5 Jahren zugelassen. Nach erfolgreicher Phase III-Studie soll der Stellenwert von Belimumab in der klinischen Praxis untersucht werden (1).

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, Therapieadhärenz 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. 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 12 Patienten mit Belimumab-Therapie und 11 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 179 Behandlungsmonate mit Belimumab dokumentiert (mittlere Therapiedauer 1,62+/-1,8 Jahre). Zu 10 Patienten stehen bislang Daten zum klinischen Verlauf zur Verfügung, die einen Abfall des SLEDAI, der ärztlichen Globaleinschätzung zur Krankheitsaktivität und des anti-DNAse-Antikörperspiegels und einen Anstieg des C3-komplements zeigten. Bei 2 Patienten wurden dsDNA-Antikörper nicht mehr nachweisbar. Kein Patient der Belimumabkohorte zeigte bislang einen Krankheitsschub oder eine neue Organmanifestation. 22 unerwünschte Ereignisse wurden in der Belimumabkohorte während 179 Behandlungsmonaten (0,12/Monat) gemeldet, 11 in der Kontrollkohorte (0,10/Monat). Therapieabbrüche (Belimumab) oder ernsthafte unerwünschte Ereignisse wurden bisher nicht gemeldet.

Schlussfolgerung:

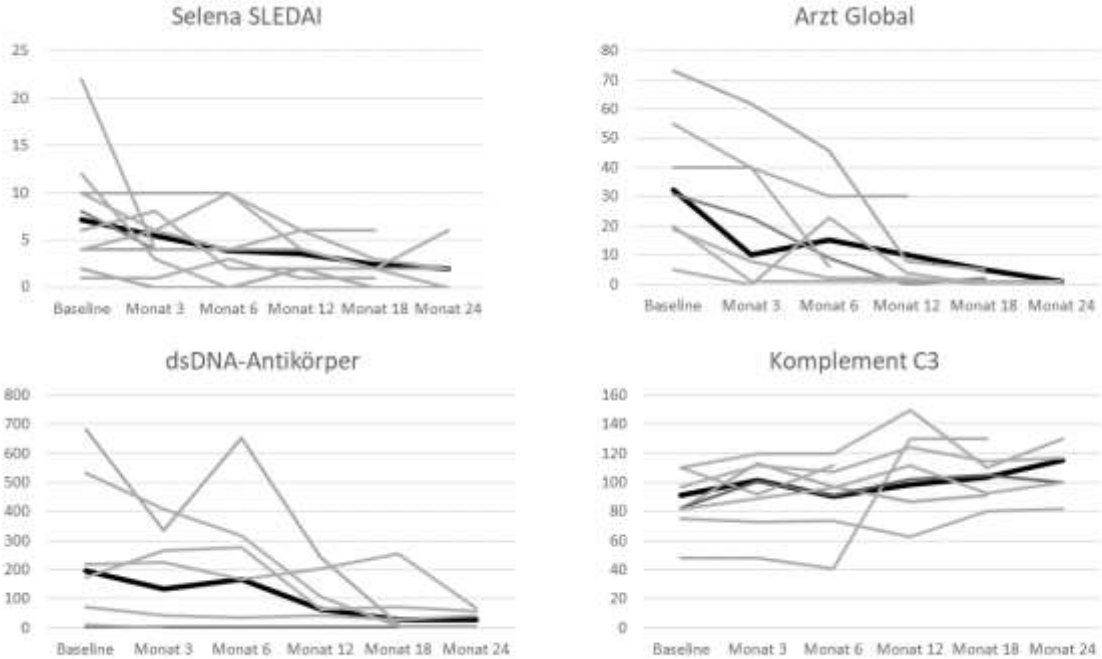
Untersuchungen zu Belimumab bei jSLE aus der klinischen Praxis mit einer größeren Anzahl von Patienten im Kindesalter und einer längeren Nachbeobachtungszeit in Bezug auf Wirksamkeit, Verträglichkeit, Akzeptanz und langfristige Sicherheit sind nicht verfügbar. Diese Fragen können durch die Nutzung der bereits etablierten Instrumente des BIKER-Registers in Deutschland beantwortet werden. Die Beobachtung wird fortgesetzt, zur Teilnahme am BIKER-Belimumab-Register wird eingeladen.

.1 Brunner HI, et al.. Ann Rheum Dis. 2020 Oct;79(10):1340-1348.

Tabelle 1: Patientencharakteristika bei Therapiestart

| | Belimumab-Kohorte | Kontrollkohorte |
|--|-------------------|------------------|
| Anzahl; wbl. Geschlecht (%) | 12; (75%) | 11; (82%) |
| Alter bei Erkrankungsbeginn, Jahre (Median, IQR) | 11,4 (9,2-13,6) | 11.4 (6.8-13.2) |
| Krankheitsdauer bis Baseline Jahre (Median, IQR) | 2,1 (1,2-4,7) | 1,3 (0,4-2,0) |
| ANA/antiDNS-AK positiv (%) | 83%/83% | 91%/64% |
| C3-Verminderung/C4 Verminderung (%) | 64%/36% | 72%/27% |
| Antiphospholipid-Ak positiv (%) | 17% | 55% |
| Lupusnephritis, n (%) | 1 (8%) | 2 (18%) |
| Lupusenzephalitis (%) | | 1(9%) |
| Hämatol. Manifestationen (%) | 4 (33%) | 3(27%) |
| Hautmanifestationen außer SM-Erythem (%) | 3 (25%) | 1(9%) |
| Krankheitsaktivität Mi+/-SD | | |
| Arzt Global (0-100) | 21,5 (12-36,3) | 33,5 (7,8-45,3%) |
| Patient Global (0-100) | 8,0 (0-42,8) | 25 (10,,3-40) |
| Anti-DNS | 175 (12-229) | 15,5 (6,2-25) |
| C3.Kompl. mg/ll | 9,7(8,1-10,8) | 8,0 (6,9-11,5) |
| C4-Kompl. mg/dl | 1,4(0,6-2,4) | 0,1 (0,08-1,7) |
| SLEDAI | 5,0 (3,5-10) | 6,0 (3-13,5) |
| Therapie bei Baseline | | |
| Steroide | 100% | 73% |
| Hydroxycchloroquin | 100% | 91% |
| Azathioprin/MTX/MMF | 17%/25%/58% | 9%/0%/55% |
| Belimumab | 100% | 0% |

Abbildung 1. Verlauf von klinischen und labormedizinischen Parametern in der Belimumabkohorte. Dargestellt sind Einzelverläufe und der Median (fett)



Feasibility and Acceptance of KIDSCREEN-52: A Comprehensive Screening Tool for unmet needs in children with inflammatory diseases

özlem satirer¹, Gabi Erbis¹, Verena Heck¹, Tatjana Welzel², Christiane Reiser^{1,3}, Anne-Kathrin Gellner⁴, Susanne M. Benseler^{5,6}, Jasmin B. Kümmerle-Deschner¹

¹University Hospital Tuebingen, Division of Paediatric Rheumatology, Department of Paediatrics and Autoinflammation reference Center Tuebingen (arcT), Tübingen, Germany

²University Children's Hospital Basel, Pediatric Rheumatology, Basel, Schweiz

³Landeskrankenhaus (LKH) Bregenz, Bregenz, Austria

⁴Bonn University Hospital, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Bonn, Germany

⁵Children's Health, Dublin, Ireland

⁶Alberta Children's Hospital, Rheumatology, Department of Paediatrics, Calgary, Canada

Einleitung:

Children with rare and chronic diseases often experience multiple psychosocial challenges. Identifying the unmet needs of these children is crucial to deploy targeted support and allocate resources. Comprehensive screening tools are urgently needed. The aim of the study was to evaluate the feasibility and acceptance of the comprehensive KIDSCREEN-52 tool for identifying the unmet needs in children diagnosed with inflammatory diseases and their families.

Methoden:

A prospective, single-center study of consecutive pediatric patients ages 8-18 years with inflammatory diseases and their caregivers was performed. The comprehensive KIDSCREEN-52 tool, available in 13 languages, was utilized; 52 items assessed the dimensions of health-related quality of life (HRQoL). Analysis: 1) HRQoL – data obtained from KIDSCREEN self-report and caregiver proxy were equated with appropriate normative data sets and compared within families 2) feasibility and acceptance – completion rate, time to completion and, self-developed acceptance questionnaire 3) comparison of self-reported psychosocial burden of autoinflammatory versus rheumatic diseases.

Ergebnisse:

A total of 106 participants were included, 53 pediatric patients and their 53 caregivers. The patients were 35 females and 18 males with a median age of 16 years (9-18). Inflammatory diagnoses: 25 (49%) with autoinflammatory and 26 (51%) with rheumatic diseases. 1) Mean values obtained from proxy and self-reports were consistent with the German normative dataset across all domains. Comparison self-report/proxy: Differences were observed in the domains "bullying" (mean self-reports: 52.5 vs

proxy: 52.7) and "financial resources" (mean self-reports: 57.8 vs proxy: 59.4). Similarities were seen for the other eight domains within families. 2) Feasibility and acceptance: Overall completion rate was 75%; the mean completion time was 17min (10-25). Both parents and children expressed substantial acceptance regarding the clarity, relevance, and adequacy of the questionnaire. 3) Compared to autoinflammation the psychosocial burden was higher in patients with rheumatic diseases most significantly in the domains of Parent Relations and Home Life, School Environment and Self-Perception.

Schlussfolgerung:

The KIDSCREEN-52 tool shows promise as a feasible and accepted screening tool for identifying the unmet needs in children with inflammatory diseases. The short and comprehensive tool available in multiple languages provides a unique opportunity to deploy strategies for improving the HRQoL in routine care.

Quellenangaben:

1 Erbis, G., et al., Living with autoinflammatory diseases: identifying unmet needs of children, adolescents and adults. *Pediatr Rheumatol Online J*, 2018. **16**(1): p. 81.

2 Baumbusch, J., S. Mayer, and I. Sloan-Yip, Alone in a Crowd? Parents of Children with Rare Diseases' Experiences of Navigating the Healthcare System. *J Genet Couns*, 2018.

Offenlegungserklärung:

No conflicts of interest.

Clinical presentation and course of pulmonary involvement in chronic nonbacterial osteomyelitis

Anton Hospach¹¹², Friederike Blankenburg¹¹³, Anita Heinkele¹, Kristina Rücklova³, Peter Müller-Abt⁴, Frank Weller-Heinemann⁵, Laura Buchtala⁵¹⁶, Jan Maier⁷, Jasmin B. Kümmerle-Deschner⁸, Christiane Reiser⁹, Ales Janda¹⁰, Andreas Urban¹¹, Rainer Berendes¹², Andrea Skrabl-Baumgartner¹³, Juergen Brunner¹⁴, Ralf Trauzeddel¹⁵, Johannes-Peter Haas¹⁶, Annette Holl-Wieden¹⁷, Henner Morbach¹⁷, Anja Schnabel¹⁸, Normi Brück¹⁸, Gabriele Hahn¹⁸, Wolfgang Emminger¹⁹, Isabella Valent¹⁹, Regine Borchers²⁰²¹, Christian Klemann²², Kirsten Minden²³, Christian Hedrich²⁴, Thekla von Kalle²⁵

¹Olgahospital Klinikum Stuttgart, Zentrum für Pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Germany

²Klinikum Stuttgart, Stuttgart, Germany

³Stuttgart, Zentrum für Pädiatrische Rheumatologie, Stuttgart, Germany

⁴Olgahospital Klinikum Stuttgart, Pädiatrische Radiologie, stuttgart, Germany

⁵Bremen, Prof Hess Kinderklinik, Bremen, Germany

⁶Klinikum Bremen-Mitte, Eltern-Kind-Zentrum Prof. Hess, Bremen, Germany

⁷Leinfelden-Echterdingen, Leinfelden-Echterdingen, Germany

⁸Tübingen, Tübingen, Germany

⁹Bregenz, Bregenz, Austria

¹⁰Ulm, Ulm, Germany

¹¹Amberg, Amberg, Germany

¹²Landshut, Landshut, Germany

¹³Graz, Graz, Austria

¹⁴Innsbruck, Innsbruck, Austria

¹⁵Buch, Berlin, Germany

¹⁶Garmisch-Partenkirchen, Garmisch-Partenkirchen, Germany

¹⁷Würzburg, Würzburg, Germany

¹⁸Dresden, Dresden, Germany

¹⁹Wien, Wien, Austria

²⁰Augsburg, Augsburg, Germany

²¹Universitätsklinikum Augsburg, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin , Augsburg, Germany

²²Leipzig, Leipzig, Germany

²³Berlin, Berlin, Germany

²⁴Liverpool, Liverpool, Vereinigtes Königreich

²⁵Stuttgart, Pädiatrische Radiologie, Stuttgart, Germany

Einleitung:

Eine Lungenbeteiligung bei der chronisch nichtbakterieller Osteomyelitis (pCNO) ist selten und aufgrund der möglichen prognosebestimmenden Differentialdiagnosen (Malignom, Infektion) eine Herausforderung. Die vorliegende Studie untersucht die klinische und bildgebende Präsentation und den Verlauf dieser Manifestationsform.

Methoden:

Mittels einer Umfrage unter Rheumatolog:innen in der GKJR wurden retrospektiv demographische und klinische Daten erhoben und anonymisierte MRT Bilder durch eine erfahrene Radiologin analysiert. Die Ergebnisse wurden mit CNO Patienten ohne Lungenbeteiligung aus dem Register „Kerndokumentation in der Kinderrheumatologie“ verglichen.

Ergebnisse:

22 Patienten wurden eingeschlossen. Patienten mit pCNO waren häufiger weiblich (91% versus 62.8%, $p=0.006$) und hatten häufiger einen multifokalen Knochenbefall (95% versus 65%, $p<0.001$). Allerdings fand sich kein Zusammenhang mit erhöhten Inflammationsparametern (CRP) oder einer anderen Organbeteiligung. Insgesamt wurden 42 Lungenherde gezählt, im Median 2 pro Patient (Spannweite 2-6). Die Lungenherde waren im Median 1,8 cm große (0,3-4,0) und wiesen ein mono- (40%) oder polyfokales (60%) Verteilungsmuster auf; in der Hälfte der Fälle waren sie pleuraständig. Die meisten Herde waren in den Unterlappen zu finden. 19% der hilären Lymphknoten waren prominent, aber nie vergrößert ($>1\text{cm}$). In 3 Fällen wurde eine Biopsie durchgeführt; hierbei zeigte sich jeweils eine granulomatöse Entzündung mit lymphozytären Infiltraten. Sowohl initial als auch im Verlauf der pCNO zeigte sich kein Zusammenhang zu verabreichten Medikamenten. Eine komplette Remission konnte bei 60%, eine partielle bei 20% und ein remittierender oder unveränderter Verlauf bei 20% der Patientinnen festgestellt werden. Bei 3 Patientinnen rezidierten die Lungenherde nach initialer Resolution, jeweils an anderen Stelle.

Schlussfolgerung:

Die pCNO ist klinisch asymptomatisch. Sie tritt häufiger bei Mädchen und bei multifokalem Befall auf und zeigte keine erhöhten Inflammationsparameter. Die Prognose ist gut und die meisten Herde remittieren im Verlauf. Aus diesem Grund ist eine „watch-and-wait“ Strategie zu vertreten.

Offenlegungserklärung:

Kein Interessenskonflikt der Autor:innen.

PFAPA-Syndrom in Zeiten der Pandemie

Stavrieta Soura¹, Lea Graafen¹, Hans-Jürgen Laws¹, Prasad Thomas Oommen¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Kinder-Onkologie, - Hämatologie, klinische Immunologie und Kinderrheumatologie, Düsseldorf, Germany

Einleitung:

Das **PFAPA** (Periodisches Fieber, Aphthen, Pharyngitis, Adenitis) -Syndrom ist ein häufiges autoinflammatorisches Syndrom und typischerweise durch wiederkehrende Fieberschübe, Aphthen, Pharyngitis und geschwollene zervikale Lymphknoten gekennzeichnet. Obwohl die exakte Ätiologie unklar ist, wird postuliert, dass verschiedene Faktoren (orales Mikrobiom, genetische Prädisposition, infektiöse Agentia und exogene Trigger) den autoinflammatorischen Prozess anstoßen können. Es wird weltweit von einer Zunahme von PFAPA-Fällen während der Covid-19 Pandemie berichtet.

Methoden:

Unsere retrospektive Arbeit umfasst eine Kohorte von 130 Patienten (10 Monate –14 Jahre alt), bei denen die Diagnose eines PFAPA-Syndroms zwischen 2019 und 2023 gestellt wurde. Unsere Auswertung bezieht sich auf die anamnestischen Daten (Alter bei Symptombeginn, Symptom- Dauer und -periodizität, Eigene- und Familienanamnese) und die klinischen Merkmale basierend auf der strukturierten ärztlichen Untersuchung.

Ergebnisse:

118 Patienten (91%) zeigten die ersten Symptome bis zum Alter von 5 Jahren, während nur 3 Patienten (2,3%) > 9 Jahre alt waren. Das mediane Alter bei Symptombeginn lag bei 2,5 Jahren (Alterspanne: 6 Monate - 12 Jahre). Pharyngitis war das häufigste Fieberbegleitsymptom (n=92, 71%), gefolgt von zervikaler Lymphknotenschwellung (n=53, 41%) und Aphthen (n=56, 43%). 50 Patienten (38,5%) entwickelten weitere Begleitsymptome, vor allem abdominelle Schmerzen. Vom 01/2019 bis 02/2020 wurde es bei 11 Patienten eine PFAPA-Diagnose gestellt. Während der Covid-19 Pandemie (03/2020-05/2023) wurden zunehmende PFAPA-Fälle beobachtet (2020: n=28, 2021: n=40, 2022: n=26, 2023: n=25) mit einem Höhepunkt im dritten Quartal 2020 sowie im ersten und zweiten Quartal 2021. Der Abstand zwischen Symptombeginn und ärztlicher Vorstellung lag präpandemisch im Mittel bei 1,5 Jahren. Dieser lag während der Pandemie im Mittel bei einem Jahr.

Schlussfolgerung:

In Übereinstimmung mit publizierten Daten sahen auch wir in diesem Zeitraum eine deutliche Zunahme an PFAPA Diagnosen^{1,2,5}. Besonders auffällig war der kürzere Zeitabstand zwischen Symptombeginn und ärztlicher Vorstellung in dieser Zeit. Möglicherweise handelt es sich um eine der heute kontrovers diskutierten Auswirkungen der kontaktreduzierenden Maßnahmen. Infektionen traten bei Kindern während der Covid-19 Pandemie über etwa 1,5 Jahre deutlich seltener auf^{3,4}. Diese könnte konklusiv zu einer schnelleren Erkennung nicht-infektiöser Fieberursachen wie PFAPA geführt haben. Andere exogene Trigger werden ebenfalls diskutiert⁶, die ähnlich wie bei anderen Il-1 vermittelten Fiebersyndrome, möglicherweise auch PFAPA-Schübe auslösen könnte^{7,8,9}.

Quellenangaben:

1. Mansfield LM. et al. Increase in pediatric recurrent fever evaluations during the first year of the COVID-19 pandemic in North America. *Front. Pediatr.* 11:1240242. doi: 10.3389/fped.2023.1240242
2. Ng KF. et al. Rise in children presenting with periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis and adenitis syndrome during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child* 2021;106: e49
3. Buchholz U et al. Atemwegsinfektionen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland während der COVID-19-Pandemie, *Journal of Health Monitoring* · 2023 8(2) DOI 10.25646/11366 Robert Koch-Institut, Berlin
4. Kiefer A. et al. The frequency of hospitalizations for RSV and influenza among children and adults— an analysis from the years 2016–2022, *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 534-5; DOI: 10.3238/arztebl.m2023.0111
5. Fiorito T et al. Diagnosing PFAPA during the COVID-19 era: clarity during quarantine, *Arch Dis Child* Epub ahead of print: 21 Febr 2022. doi:10.1136/archdischild-2021-323667
6. Levinsky et al. PFAPA fares observed during COVID outbreak: can emotional stress trigger PFAPA attacks? A multicenter cohort study, *Pediatric Rheumatology* (2022)
7. Karadag O et al. The factors considered as trigger for the attacks in patients with familial Mediterranean fever. *Rheumatol Int.* 2013; 33:893–7
8. Korkmaz C et al. Familial Mediterranean fever: the molecular pathways from stress exposure to attacks. *Rheumatology* Published Online First. 2020.
9. Kraszewska-Głomba B et al. The Pathogenesis of Periodic Fever, Aphthous Stomatitis, Pharyngitis, and Cervical Adenitis Syndrome: A Review of Current Research. *Mediators Inflamm.* 2015;

Verändert die Dauer der Remission bei der Behandlung mit Biologika die Rückfallrate nach Absetzen der Behandlung bei Patienten mit Rheuma-Faktor negativer Polyarthritits oder erweiterter Oligoarthritits im Rahmen der JIA?

Fabienne Staubi^{1,1}, Ariane Klein¹, Gerd Horneff¹

¹Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin, Sankt Augustin, Germany

Einleitung:

Die Entwicklung der Biologika und s.g. small molecules wie den JAK-Inhibitoren hat die Prognose zahlreicher Kinder mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) dramatisch verbessert. Das Therapieziel einer inaktiven Erkrankung/klinischen Remission ist für einen größer werdenden Anteil erreichbar und wirft die Frage nach der Dauer einer fortgesetzten Therapie in klinischer Remission auf.

Methoden:

Untersucht wurde der Einfluss einer in klinischer Remission fortgesetzten Therapie mit Biologika auf die Rückfallrate nach Therapiebeendigung. Hierzu wurde die Datenbank der deutschen Biologika in der Kinderrheumatologie-Registers (BIKER) gescreent nach Patienten bei denen ein Biologikum nach 6, 12 oder mehr als 15 Monate in Remission abgebrochen wurde. Ein Restart mit einem Biologikum wurde als Outcomekriterium im Sinne eines schweren definitiven Krankheitsschubes gewertet. In diese Auswertung einbezogen wurden nur Patienten mit einer erweiterten Form der Oligoarthritits oder einer Rheumafaktor-negativen Polyarthritits, weil bei anderen JIA Kategorien prognostisch abweichende Verläufe anzunehmen sind.

Ergebnisse:

In diese Auswertung wurden die Daten von 96 Patienten einbezogen. Von diesen 96 Patienten brachen 35 Patienten nach 6 Monaten Remission, 24 nach 12 Monaten Remission und 37 nach mehr als 15 Monaten Remission das Biologikum ab.

Beim Vergleich der Baselinedaten (vor Therapiebeginn) zeigte sich auf, dass die mittlere Anzahl aktiver Gelenke in der Kohorte mit Abbruch nach 6 Monaten in Remission am niedrigsten war und in der Kohorte, die vor Abbruch mindestens 15 Monate in Remission war, am höchsten. Daneben ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 1). Die durchschnittliche Behandlungsdauer korrelierte mit der Zeit, in der die Patienten vor Abbruch in Remission waren. Der Anteil an Patienten, die nach dem Abbruch wieder mit einer Therapie mit einem Biologikum gestartet haben, war > 50% in den Kohorten, die vor Abbruch 6 oder 12 Monate in Remission waren, und ca. 35% in der dritten

Kohorte. Die durchschnittliche Zeit bis die Patienten wieder mit einem Biologikum behandelt werden mussten, ist mit 1,1 Jahren in der Kohorte, die vor Abbruch 6 Monate in Remission war, am längsten.

Schlussfolgerung:

Eine Remission unter einer Biologikatherapie führt bei einem Teil der Patienten zu einer Therapiebeendigung, Hierbei bestehen sehr große Variationen bei der Dauer der fortgeführten Therapie in Remission, die nicht durch Unterschiede in der Präsentation bei Therapiebeginn erklärt sind. Der Anteil der Patienten mit einem erneuten Therapiestart mit einem Biologikum war nicht signifikant geringer, wenn die Remissionsdauer vor Therapieende > 15 Monaten betrug, so dass hieraus keine generelle Empfehlung abgeleitet werden kann, weil auch nach kürzerer Therapiedauer in Remission eine Rezidivrate von etwa 50% bestand.

Tabelle

Tabelle 1: Patientencharakteristika und Ergebnisse der Auswertung

| | Remission 6+/-3 Monate N=35 | Remission 12+/-3 Monate N=24 | Remission ≥ 15 Monate N=37 | p-value |
|---|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------|
| RF neg. Polyarthrit ^o | 20(57.1) | 16(66.7) | 21(56.8) | 0.702414 |
| Erweiterte Oligoarthrit ^o | 15(42.9) | 8(33.3) | 16(43.2) | |
| Weibliches Geschlecht ^o | 24(68.6) | 16(66.7) | 28(75.7) | 0.701771 |
| Alter bei Therapiestart (Jahre)# | 9.3±3.8 | 9.3±4.1 | 9.5±3.8 | 0.840003 |
| Erkrankungsdauer (Jahre)# | 5.7±4.0 | 5.7±3.4 | 5.9±3.8 | 0.8182477 |
| Anteil mit erstem bDMARD ^o | 26(74.3) | 18(75.0) | 29(78.4) | 0.911912 |
| Komedikation Methotrexat ^o | 22(62.9) | 17(70.8) | 24(64.9) | 0.811826 |
| Komedikation systemische Steroide ^o | 7(20.0) | 2(8.3) | 7(18.9) | 0.445941 |
| Aktive Gelenke # | 4.2±3.3 | 5.5±7.0 | 5.9±9.2 | 0.299796 |
| CHAQ DI # | 0.4±0.4 | 0.5±0.5 | 0.5±0.6 | 0.70161 |
| JADAS10 # | 12.5±4.9 | 11.1±5.8 | 12.0±6.0 | 0.657608 |
| Behandlungsdauer (Jahre)# | 2.4±1.0 | 2.7±1.4 | 3.0±1.2 | 0.028589 |
| Erneuter Therapiestart ^o | 18(51.4) | 13(54.2) | 13(35.1) | 0.244337 |
| Kein erneuter Therapiestart ^o | 17(48.6) | 11(45.8) | 24(64.9) | |
| Zeit bis zum erneuten Therapiestart (Jahre)*# | 1.1±1.1 | 0.8±0.5 | 0.7±0.7 | 0.198949 |

Rheuma-Faktor (RF), biologic disease modifying antirheumatic drug (bDMARD), childhood health assessment questionnaire disability index (CHAQ Di), juvenile arthritis disease activity index (JADAS),^o n (%) zu Therapiebeginn, # mean±SD zu Therapiebeginn, * bezieht sich nur auf die Patienten, die einen erneuten Therapiestart hatten

SOCS1 Haploinsuffizienz. Angeborene Defekte und Knochenschmerzen im Kindesalter-> Zwei Fallberichte

Kajetan Trojovský¹, Florian Babor¹, Michael Friedt², Hans-Jürgen Laws¹, Prasad Thomas Oommen¹, Sujal Ghosh¹

¹Klinik für Kinder-Onkologie, -Hämatologie und Klinische Immunologie, Düsseldorf, Germany

²Klinik für Allgemeine Pädiatrie, Neonatologie und Kinderkardiologie, Düsseldorf, Germany

¹ Department of Pediatric Oncology, Hematology and Clinical Immunology, Medical Faculty, Center of Child and Adolescent Health, Heinrich-Heine-University and University Hospital, Duesseldorf, Germany.

² Department of General Pediatrics, Neonatology and Pediatric Cardiology, Medical Faculty, Center of Child and Adolescent Health, Heinrich-Heine-University and University Hospital, Duesseldorf, Germany.

*contributed equally

Einleitung:

Suppressors of cytokine signalling (SOCS) Proteine spielen eine zentrale, immunmodulatorische Rolle, insbesondere in den Signalwegen von Interferon 1 und 2. SOCS agieren dabei als Inhibitoren der Januskinase (JAK) was zu einer Hemmung des JAK/STAT Signalweges führt. Die kürzlich entdeckte SOCS1 Haploinsuffizienz äußert sich durch ein breites Spektrum an auto-immunologischen und -inflammatorischen- Erkrankungen. Wir berichten über zwei unverwandte Patienten, welche sich an unserer Klinik mit Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises vorgestellt haben.

Patienten:

Patient 1, ein 16-jähriger Junge aus Guinea, stellte sich mit seit Jahren bestehenden, muskuloskelettalen Schmerzen im Bereich des Becken- und Schultergürtels ohne radiologisches Korrelat vor. Darüber hinaus zeigte sich bei dem Patienten eine Autoimmunneutropenie, Autoimmunthrombozytopenie sowie erhöhte Transaminasen. Diese klinischen Manifestationen konnten der bislang nicht beschriebenen Mutation in SOCS1 c.214_215delinsAA (p.Ala72Lys) zugeordnet werden. Therapeutisch wurden NSAIDs, Prednisolon sowie zuletzt Ruxolitinib als JAK Inhibitor eingesetzt. Während sich die Immunzytopenie als refraktär gestaltete, kam es zu einer deutlichen Besserung der muskuloskelettalen Schmerzen.

Patient 2, ein 6-jähriger, kaukasischer Junge war bereits in unserer Klinik mit Manifestationen einer chronischen entzündlichen Darmerkrankung bekannt und mit Mesalazin behandelt. Eine heterozygote Deletion des gesamten SOCS1 Gens konnte in einer Ganzexomsequenzierung identifiziert werden. Im Verlauf zeigte sich eine zunehmende Schmerzsymptomatik im Bereich des Halses und des Beckens. Radiologisch zeigte sich eine chronisch-rezidivierende multifokale Osteomyelitis (CRMO). Diese wurde krankheitsspezifisch erfolgreich mit NSAIDs therapiert.

Schlussfolgerung:

Beide Patienten zeigen ein breites Spektrum an Manifestationen der SOCS1 Haploinsuffizienz. Rheumatologische Symptome sind ebenfalls bei einigen Patienten gehäuft, daher sollte insbesondere bei weiteren immunologischen Symptomen eine SOCS1 Haploinsuffizienz am ehesten im Rahmen einer Panel/Exom/Genomsequenzierung ausgeschlossen werden. Bemerkenswert ist insbesondere ein erhöhtes IgE, welches beide Patienten ebenfalls aufwiesen. Im Verlauf könnte eine spezifische Therapie mit JAK-Inhibitoren, wie Ruxolitinib oder Baricitinib sinnvoll sein.

CAR-T-Zelltherapie bewahrt Jugendliche mit Lupusnephritis vor einer dauerhaften Hämodialyse

Tobias Krickau^{1,2}, Nora Naumann-Bartsch^{2,3,4}, Georg Schett^{2,5}, Fabian Müller^{2,4,6}, Andreas Mackensen^{2,4,6}, Markus Metzler^{2,3,4}

¹Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik Rheumatologie, Erlangen, Germany

²Universitätsklinikum Erlangen, Deutsches Zentrum Immuntherapie, Erlangen, Germany

³Universitätsklinikum Erlangen, Kinder- und Jugendklinik Onkologie, Erlangen, Germany

⁴BZKF I Bayerisches Zentrum für Krebsforschung, Erlangen, Germany

⁵Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3 Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Germany

⁶Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 5 Hämatologie und Internistische Onkologie, Erlangen, Germany

Einleitung:

Die Lupusnephritis (LN) ist eine der häufigsten Organmanifestationen des juvenilen systemischen Lupus erythematoses (jSLE). Trotz einer teils komplexen immunsuppressiven Medikation gelingt es manchmal nicht eine Hämodialyse auf Grund einer terminalen Niereninsuffizienz zu vermeiden.

Methoden:

Mit diesem Fall sollte geprüft werden, ob die Behandlung mit autologen CD19- chimären Antigenrezeptor (CAR)-T-Zellen bei therapieresistentem jSLE sicher und wirksam ist. Wir haben die Anti-CD19-CAR-T-Zelltherapie im Rahmen eines individuellen Heilversuches initiiert. Nach Patienteneinwilligung wurden alle immunsuppressiven Medikamente vor der Leukapherese abgesetzt. Die entnommenen T-Zellen wurden mit dem vormals beschriebenen lentiviralen Vektor (Miltenyi Biotec), der für ein 4-1BB-basiertes CD19-CAR der zweiten Generation kodiert, unter Verwendung des CliniMACS Prodigy Systems transduziert.¹ Vor der ReInfusion wurde eine Lymphodepletion durchgeführt. Aufgrund der Niereninsuffizienz reduzierten wir die Standarddosis von Fludarabin (3x25mg/m²) und Cyclophosphamid (1x1g/m²) um 50% reduziert und stimmten die Gaben zu den laufenden Hämodialysen zeitlich ab.

Ergebnisse:

Ein 15-jähriges Mädchen mit rapid progressivem jSLE (LN WHO Grad IV) entwickelte trotz der eingesetzten Immunsuppressiva (Glukokortikosteroide, Hydroxychloroquin, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Belimumab und Cyclophosphamid) eine terminale Niereninsuffizienz mit Hämodialysepflichtigkeit.

Die Patientin erhielt 1×10^6 frische anti-CD19-CAR T-Zellen pro kg Körpergewicht. Die Expansion wurde im peripheren Blut gemessen und erreichte ein Maximum von 6,6 Zellen/ μl am Tag +10. Die CAR-T-Zellen persistierten in geringerer Konzentration über den gesamten Beobachtungszeitraum von aktuell 12 Monaten.

Eine vorübergehende Zytopenie aufgrund der Konditionierungsbehandlung wurde beobachtet, ebenso ein Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) Grad I zwischen Tag +3 und +7. Das CRS wurde mit Antipyretika und einer einmaligen Infusion mit Tocilizumab behandelt.

SLE-assoziierte Symptome, u.a. die Arthritis, Photosensibilität oder hämolytische Anämie verschwanden vollständig, der Komplementfaktor C3c normalisierte sich innerhalb von 6 Wochen. Anti-Doppelstrang-DNA Antikörper waren nach 2 Monaten nicht mehr nachweisbar. Die Nierenfunktion verbesserte sich bei der Patientin dramatisch. Die Hämodialyse konnte 3 Wochen nach der CAR-T-Zell-Therapie beendet werden.² Abbildung 1 demonstriert den zeitlichen Verlauf von Nierenfunktion und Medikation.

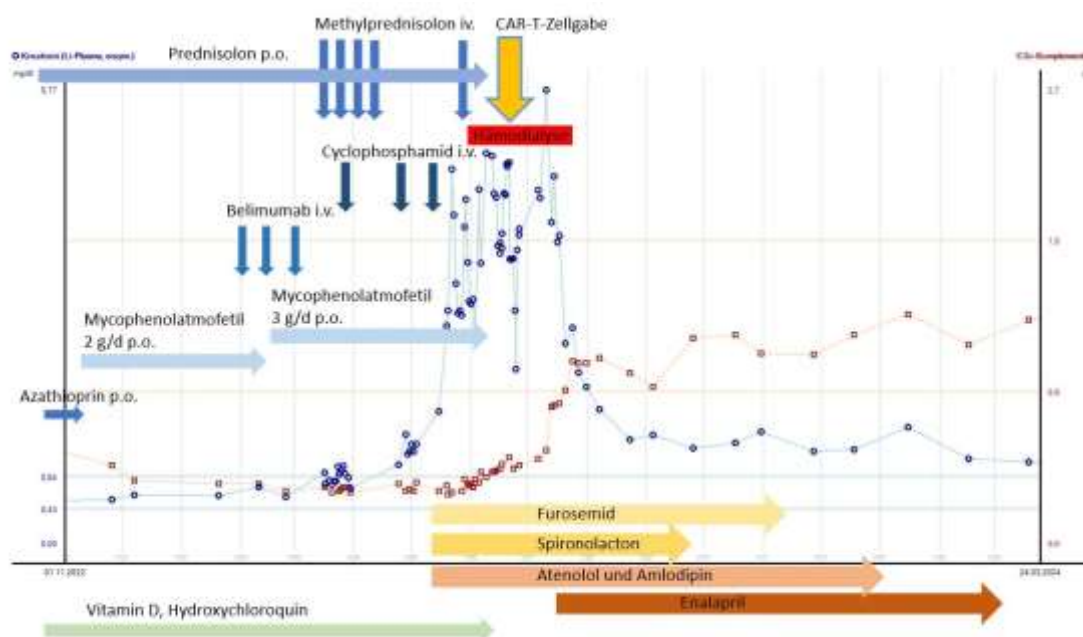


Abb. 1: Darstellung des zeitlichen Verlaufes von Nierenfunktion, Komplement C3c sowie der Medikation vor und nach CAR-T-Zellgabe

Schlussfolgerung:

Die CD19-CAR-T-Zelltherapie kann bei jSLE eine medikamentenfreie Remission herbeiführen. Noch wichtiger ist, dass die Behandlung die Patientin vor der chronischen Hämodialyse bewahrte. Darüber hinaus wurde die CD19-CAR T-Zell-Therapie gut vertragen, was darauf hindeutet, dass diese Behandlung bei schwerem SLE durchführbar ist.

Quellenangaben:

1 Mackensen A, Muller F, Mougiakakos D, et al. Anti-CD19 CAR T cell therapy for refractory systemic lupus erythematosus. Nat Med 2022; 28(10): 2124-32.

2 Krickau T, Naumann-Bartsch N, Aigner M, et al. CAR T-cell therapy rescues adolescent with rapidly progressive lupus nephritis from haemodialysis. Lancet. 2024;403(10437):1627-1630.

Offenlegungserklärung:

TK erhielt Beratungshonorare von Novartis und Pfizer, Referentenhonorare von Novartis, Pfizer und Kiowa Kirin sowie Tagungsunterstützung von Pfizer, Novartis und AbbVie. AM erhielt Zuschüsse von Miltenyi Biomedicine und Kyverna, Beratungshonorare von BMS/Celgene, Kite/Gilead, Novartis, BioNTech, Miltenyi Biomedicine und Century Therapeutics, Referentenhonorare von BMS/Celgene, Kite/Gilead, Novartis und Miltenyi Biomedicine sowie Tagungsunterstützung von AbbVie und Janssen. GS hat Honorare für Vorträge von Novartis, BMS, Kyverna und Cabaletta erhalten. MM erhielt Beratungshonorare von Novartis. FM hat Zuschüsse von Kite/Gilead erhalten; Beratungshonorare von AbbVie, ArgoBio, AstraZeneca, BMS, Crispr Therapeutics, Janssen, Kite und Novartis; Honorare für Referenten von AbbVie, ArgoBio, AstraZeneca, BMS, Crispr Therapeutics, Janssen, Kite, Kyverna, Miltenyi Biomedicine, Novartis und Sobi; er war Mitglied eines Beirats von BMS und erhielt Forschungsmittel von der Deutschen Krebshilfe (Förderungsnummer 0113695).

Osteologie

OS.01

COHIR-Studie: Prospektive Untersuchung der Prävalenz und eines geeigneten diagnostischen Algorithmus zur Erkennung der Hypophosphatasie bei adulten Patient:innen in der Rheumatologie – eine Interimanalyse

Claus-Jürgen Bauer¹, Clara Niesing¹, Pantelis Karakostas¹, Ramona Dolscheid-Pommerich², Birgit Stoffel-Wagner², Sandra Pasternack-Ziach³, Markus M. Nöthen³, Valentin Schäfer¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Innere Medizin III, Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bonn, Germany

²Universitätsklinikum Bonn, Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie, Bonn, Germany

³Universitätsklinikum Bonn, Institut für Humangenetik, Bonn

Einleitung:

Hypophosphatasie (HPP) ist eine seltene genetische Erkrankung (1-3/300.000 schwere Fälle in Europa), die durch eine oder mehrere Mutationen im Gen für die alkalische Phosphatase (ALP) verursacht wird. Die Hypomineralisierung führt zu Symptomen wie Arthralgien, Insuffizienzfrakturen und einem reduzierten Zahnstatus. Bei einer frühkindlichen Manifestation ist ein tödlicher Verlauf möglich. Im Einklang mit dem muskuloskelettalen Beschwerdemuster ist die HPP im rheumatologischen Patient:innenkollektiv wesentlich häufiger als in der Allgemeinbevölkerung [1].

Noch immer kommt es allerdings häufig zu Fehldiagnosen der HPP (z. B. als Rachitis, Osteomalazie oder Osteoporose).

Hauptziel dieser Studie ist, die Prävalenz von HPP bei erwachsenen Patient:innen in der Rheumatologie prospektiv zu ermitteln. Gleichzeitig soll ein Protokoll zur Früherkennung entwickelt werden, um Fehldiagnosen zu vermeiden.

Methoden:

Seit dem 28.02.2023 werden am Universitätsklinikum Bonn bei Patient:innen mit muskuloskelettalen Beschwerden und Verdacht auf eine rheumatologische Erkrankung prospektiv gewonnene ALP-Werte ausgewertet. Ziel ist die Erfassung von mindestens 3500 Patient:innen. Patient:innen mit verminderter ALP (unterhalb des geschlechtsspezifischen Normalbereichs) erhalten nach Einverständniserklärung eine weitere ALP-Messung. Bei anhaltend niedriger ALP erfolgt eine erweiterte Diagnostik und der Ausschluss anderer Ursachen einer sekundären Hypophosphatasämie. Zur Diagnosesicherung der Hypophosphatasie wird abschließend eine tiefgreifende genetische Untersuchung des ALP-Gens durchgeführt (Analyse der gesamten kodierenden Sequenz einschließlich der angrenzenden Intron-Regionen und Spleißstellen mittels Next Generation Sequencing, sowie Erfassung von Kopienzahlvariationen).

Ergebnisse:

Bis zum 17.03.2024 wurden 2509 Patient:innen auf niedrige Serum-ALP-Werte untersucht. Anhaltend niedrige ALP-Werte wurden bei 30 Patient:innen (1,19 %) festgestellt. Die erste Zwischenanalyse von 12 Patient:innen mit anhaltend erniedrigten ALP-Werten wurden bei 6 von 12 Patient:innen pathogene ALPL-Genmutationen festgestellt, die mit der HPP-Diagnose vereinbar sind. Die Ergebnisse der erweiterten Labordiagnostik dieser 12 Patient:innen zeigten höhere Pyridoxal-5'-Phosphat-, niedrigere knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP)-Konzentrationen, ein niedrigeres BAP/Prokollagen Typ I N-Propeptid (PINP)-Verhältnis und ein niedrigeres ALP/PINP-Verhältnis im Vergleich zu Patient:innen ohne pathogene Mutationen [siehe Tabelle].

Schlussfolgerung:

Die COHIR-Studie verfolgt zwei wesentliche Ziel: Erstens sollen erstmals prospektive HPP-Prävalenzdaten bei erwachsenen Patient:innen in der Rheumatologie erhoben werden. Zweitens konzentriert sich die Studie auf die Entwicklung eines Protokolls zur Früherkennung der HPP, welches klinische und Labordiagnostik umfasst. Dies ist wichtig, da die Diagnosefindung bei HPP-Patient:innen oft langwierig ist und erhebliche Kosten verursacht. Vorläufige Analysen und die vorhandene Literatur zeigen, dass klinische und Labordiagnostik als wertvolle Indikatoren für das Vorliegen einer HPP dienen können, bevor eine genetische Bestätigung vorgenommen wird.

Quellenangaben:

1 Karakostas P, Dolscheid-Pommerich R, Hass MD, et al. Prevalence of hypophosphatasia in adult patients in rheumatology. *Z Rheumatol* 2022; 81: 513-519. doi:10.1007/s00393-021-00994-5

Offenlegungserklärung:

Die Studiendurchführung erfolgt in finanzieller Unterstützung durch Alexion Pharma Germany GmbH. Studiendesign, -durchführung und -auswertung sind frei von jeglichem Einfluss der Alexion Pharma Germany GmbH.

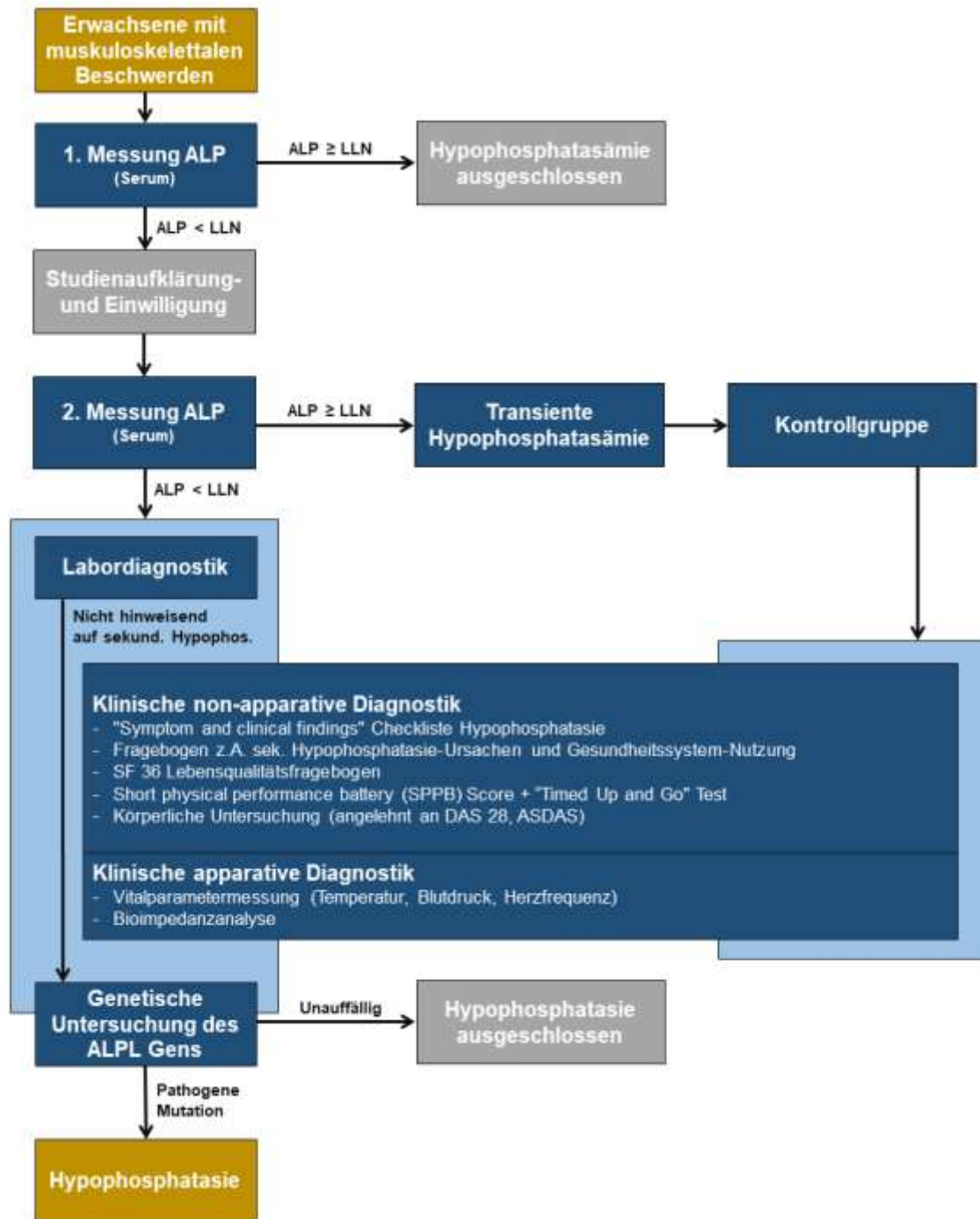


Abbildung: Flowchart zur Darstellung des COHIR-Studiendesigns

[ALP = Alkalische Phosphatase]

[LLN = Unterer Grenzwert des Referenzbereich]

| Patientennummer | Demographie | | Genetische Untersuchung | | | | Laborwerte | | | | |
|---|-------------|----------------------------------|---|--------------------------------|-----------------|------------------------------------|---------------------------------|---|--|----------------------------------|----------------------------------|
| | Geschlecht | Alter | Vorliegen einer pathologischen ALPL-Genmutation | Pathologische ALPL-Genmutation | Mutationsstatus | Klassifikation nach ACMG-Kriterien | Erste ALP-Messung [U/L] | Pyridoxal-5'-phosphat [$\mu\text{g/L}$] | Knochen-spezifische alkalische Phosphatase [$\mu\text{g/l}$] | BAP/PINP Ratio | ALP/PINP Ratio |
| 1 | Männlich | 39 | Ja | c.526G>A;p.(Ala176Thr) | heterozygot | 5 | 34 | 22.4 | 6.4 | 0.221 | 1.034 |
| 2 | Weiblich | 50 | Ja | c.673T>C;p.(Tyr225His) | heterozygot | 4 | 32 | 36.3 | 5.7 | 0.110 | 0.538 |
| 3 | Männlich | 59 | Ja | c.211C>A;p.(Arg71Ser) | heterozygot | 4 | 23 | 53.4 | 3.7 | 0.044 | 0.288 |
| 4 | Weiblich | 66 | Ja | c.1172G>A;p.(Arg391His) | heterozygot | 5 | 24 | 41.3 | 4.7 | 0.134 | 0.657 |
| 5 | Weiblich | 38 | Ja | c.1001G>A;p.(Gly334Asp) | heterozygot | 5 | 22 | 50.9 | 4 | 0.089 | 0.467 |
| 6 | Weiblich | 32 | Ja | c.407G>A;p.(Arg136His) | heterozygot | 5 | 23 | 57.9 | 6.2 | 0.214 | 0.759 |
| Mittelwert \pmSD [Patienten 1-6] | | 47.3 \pm13.3 | | | | | 26.3 \pm5.2 | 43.7 \pm13.1 | 5.1 \pm1.1 | 0.14 \pm0.07 | 0.62 \pm0.26 |
| 7 | Weiblich | 27 | Nein | - | - | - | 31 | 23.6 | 8.5 | 0.170 | 0.680 |
| 8 | Weiblich | 76 | Nein | - | - | - | 34 | 48.9 | 4.9 | 0.245 | 1.700 |
| 9 | Weiblich | 49 | Nein | - | - | - | 30 | 48 | 4.7 | 0.162 | 1.241 |
| 10 | Weiblich | 46 | Nein | - | - | - | 30 | 24.9 | 6.1 | 0.290 | 1.381 |
| 11 | Männlich | 73 | Nein | - | - | - | 32 | 17.6 | 6.3 | 0.093 | 0.456 |
| 12 | Weiblich | 42 | Nein | - | - | - | 32 | 32 | 9.5 | 0.244 | 0.846 |
| Mittelwert \pmSD [Patienten 7-12] | | 52.2 \pm18.9 | | | | | 31.5 \pm1.5 | 32.9 \pm13.2 | 6.7 \pm1.9 | 0.20 \pm0.07 | 1.05 \pm0.47 |

Tabelle: Zwischenanalyse von 12 Patient:innen mit anhaltend erniedrigten ALP-Werten

[ALP = Alkalische Phosphatase

ACMG = American College of Medical Genetics and Genomics

BAP = Knochenspezifische alkalische Phosphatase

PINP = Prokollagen Typ I N-Propeptid

SD = Standardabweichung]

Diskriminierungsfähigkeit des Bone Material Strength Index (BMSI) von Prävalenten Fragilitätsfrakturen bei Patienten mit Entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Edgar Wiebe¹, Marc Benjamin Kuntz¹, Nadège Leprêtre¹, Zhivana Boyadzhieva¹, Andriko Palmowski¹, Sandra Hermann¹, Burkhard Muche¹, Angela Galindo Santos², Gerhard Krönke¹, Ralf Schmidmaier³, Kay Raum², Frank Buttgerit¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m. S. Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Centrum für Biomedizin, Berlin, Germany

³Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Klinikum der Universität München, München, Germany

Einleitung:

Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (EREs) haben ein erhöhtes Risiko für Osteoporose und damit einhergehende Fragilitätsfrakturen (FFx). Die konventionelle Messung der Knochenmineraldichte (BMD) mittels Dual-Energy X-ray absorptiometry (DXA) unterschätzt das Frakturrisiko in dieser Gruppe. Der aus der Mikroindentation abgeleitete Bone Material Strength Index (BMSi) erlaubt die Bewertung von mikrostrukturellen und mechanischen Eigenschaften von Knochen und zeigte kürzlich seine Wertigkeit in der Risikoabschätzung inzidenter Frakturen (1). Diese Arbeit untersucht die Diskriminierungsfähigkeit des BMSi im Vergleich zu Goldstandard BMD und dem Trabecular Bone Score (TBS) bei Patienten mit ERE hinsichtlich prävalenter Fragilitätsfrakturen.

Methoden:

Daten von konsekutiven Patienten mit ERE mit bzw. ohne vorherige FFx wurden analysiert. Es erfolgte die Bestimmung des T-Scores und des TBS via DXA sowie die Messung des BMSi (durch 8 wiederholte Indentationen mittels OsteoProbe-Gerät). Multivariable lineare Regression und Partial Least Squares-Discriminant Analysis (PLS-LDA) mit 5-facher Kreuzvalidierung wurden eingesetzt, um die diskriminativen Fähigkeiten dieser Messungen zur Vorhersage von prävalenten Wirbelkörperfrakturen (VFx), nicht-vertebralen Frakturen (NVFx) und jeglichen Fragilitätsfrakturen (any FFx) zu bestimmen. Anthropometrische (AP) Daten wie Gewicht, Größe und Body-Mass-Index wurden in das Modell aufgenommen. Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurven wurden analysiert, um die Fläche unter der Kurve (AUC)-Werte zu bestimmen.

Ergebnisse:

93 ERE-Patienten (40 mit FFx) wurden eingeschlossen, mit einem Durchschnittsalter von 64 ± 10 Jahren. Die häufigsten Grunderkrankungen waren rheumatoide Arthritis (42%), gefolgt von

Spondyloarthritis (23%) und Kollagenosen (19%). Patienten mit FFX waren überwiegend weiblich (84% gegenüber 70% in der nicht-FFx Gruppe), wobei kein signifikanter Unterschied im mittleren BMSi im Vergleich zur Nicht-FFx-Gruppe festgestellt wurde. DXA T-Scores allein zeigten eine begrenzte Fraktur-Diskriminierung (AUC 0,62) für jegliche FFX. Die Berücksichtigung von BMSi und TBS verbesserte die Diskriminierungsfähigkeit nicht (AUC 0,57), während anthropometrische Daten zusätzlich zur DXA die Vorhersage von prävalenten Wirbelkörperfrakturen verbesserten (AUC 0,70). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich für die Analyse von speziell vertebralem- bzw. nicht-vertebralem Frakturen (Abbildung 1).

Schlussfolgerung:

Die Einbeziehung des BMSi führte nicht zu einer Verbesserung der Fraktur-Diskriminierungsfähigkeit und ermöglichte keine präzisere Risikobewertung in dieser Querschnittskohorte von Patienten mit ERE im Vergleich zu DXA und TBS. Größere prospektive Studien, die inzidente FFX bewerten, sind erforderlich, um den Wert des BMSi bei der klinischen Vorhersage von FFX bei ERE-Patienten genauer zu bestimmen.

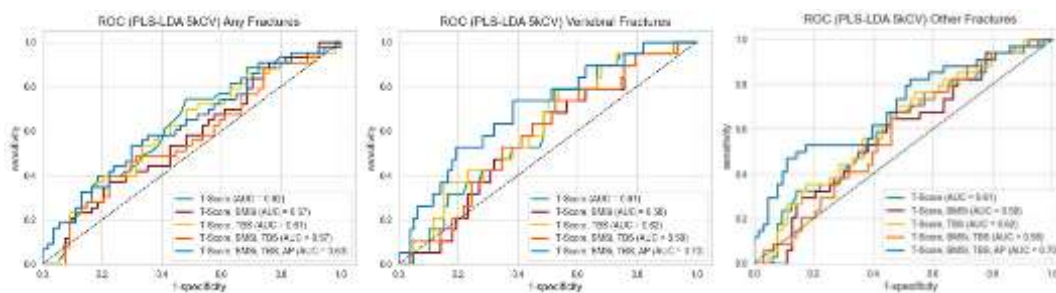


Abbildung 1: ROC-AUC mit 5-facher Kreuzvalidierung für jegliche (links), vertebrale (Mitte) und nicht-vertebrale (rechts) Fragilitätsfrakturen für BMSi, DXA und TBS. AP (anthropometrische Daten: Gewicht, Größe, Body Mass Index)

Quellenangaben:

1 Jaiswal R, Zoulakis M, Axelsson KF, Darelid A, Rudäng R, Sundh D, Litsne H, Johansson L, Lorentzon M. Increased Bone Material Strength Index Is Positively Associated With the Risk of Incident Osteoporotic Fractures in Older Swedish Women. *J Bone Miner Res.* 2023 Jun;38(6):860-868. doi: 10.1002/jbmr.4816. Epub 2023 May 9. PMID: 37088885.

Offenlegungserklärung:

keine

Knochendichteminderung durch Protonenpumpeninhibitoren ist unabhängig vom Kalziummetabolismus: Eine rheumatologische Querschnittsstudie

Andriko Palmowski^{1,2}, Zhivana Boyadzhieva¹, Paula Hoff¹, Sandra Hermann¹, Burkhard Mucbe¹, Arnd Kleyer¹, David Simon¹, Gerhard Krönke¹, Edgar Wiebe¹, Frank Buttgereit¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

²The Parker Institute, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

Einleitung:

In einer früheren Studie konnten wir feststellen, dass die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (ERE) mit verminderter Knochendichte assoziiert ist, selbst nach umfassender Adjustierung für Confounder [1]. Der zugrunde liegende Pathomechanismus ist unklar. Ähnliche Ergebnisse in anderen Populationen wurden wiederholt mit einer verminderten intestinalen Kalziumabsorption und erhöhten Spiegel von intaktem Serum-Parathormon (PTH) erklärt [2, 3]. Das Ziel dieser Studie war es, festzustellen, ob die tägliche Einnahme von PPI bei Patienten mit ERE ebenfalls mit solchen Veränderungen verbunden ist.

Methoden:

Rh-GIOP ist eine monozentrische, prospektive Kohortenstudie, in der die Knochengesundheit von Patienten mit ERE untersucht wird. Hier nutzten wir Daten der Baseline-Untersuchung. Systematisch erfasst werden relevante Laborparameter, Patient-reported Outcome Measures (PROs) sowie die Knochendichte von Wirbelsäule und Schenkelhals (mittels DXA). Die Expositionsvariable - tägliche PPI-Einnahme - wurde durch Selbstauskunft und Prüfung der Krankenakten ermittelt. Ko-primäre Outcomes waren die Serumspiegel von Kalzium, Phosphat und PTH. Alle Analysen basierten auf allgemeinen linearen Modellen, wobei nur Patienten ohne fehlende Daten berücksichtigt wurden. Im Rahmen eines Gatekeeping-Verfahrens wurden adjustierte Analysen für die jeweiligen Outcomes nur dann durchgeführt, wenn die unadjustierten Analysen statistisch signifikante Unterschiede zwischen PPI-Nutzern und Nicht-Nutzern ergaben. Bei der Adjustierung mittels „Inverse Probability of Treatment Weighting“ wurden die folgenden potenziellen Confounder berücksichtigt: Alter, Body-Mass-Index, selbst angegebenes Maß körperlicher Aktivität, Raucherstatus, Diabetes mellitus Typ I oder II, Stadium einer chronischen Nierenerkrankung (basierend auf der geschätzten glomerulären Filtrationsrate), kumulative und aktuelle Glukokortikoiddosis, C-reaktives Protein, und 25-OH-Vitamin-D-Spiegel. Eine Sensitivitätsanalyse schloss Patienten mit einer Hyperparathyreoidismus-Vordiagnose aus.

Ergebnisse:

1.504 Patienten (75% Frauen; Durchschnittsalter $62,6 \pm 13,1$ Jahre; 49% mit täglicher PPI-Einnahme; 37% rheumatoide Arthritis, 25% Kollagenosen; 50% Nie-Raucher; mediane Krankheitsdauer 9 Jahre; mediane GC-Kumulativedosis 6g) wurden eingeschlossen. Der Anteil fehlender Daten war wie folgt: PPI-Einnahme 0%; Kalzium 7%; PTH 17%; Phosphat 15%. In den unadjustierten Analysen waren PTH und Phosphat bei PPI-Nutzern höher (Differenz: 0,026mmol/L bzw. 2,49pg/mL; 95%-CI 0,00 - 0,05 bzw. 0,23 - 4,74; $p = 0,035$ bzw. 0,031). Der Kalziumspiegel war bei PPI-Nutzern und Nicht-Nutzern ähnlich. Nach Adjustierung für Confounder verschwanden auch die statistisch signifikanten Unterschiede in PTH und Phosphat (**Abbildung 1**). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse waren ähnlich.

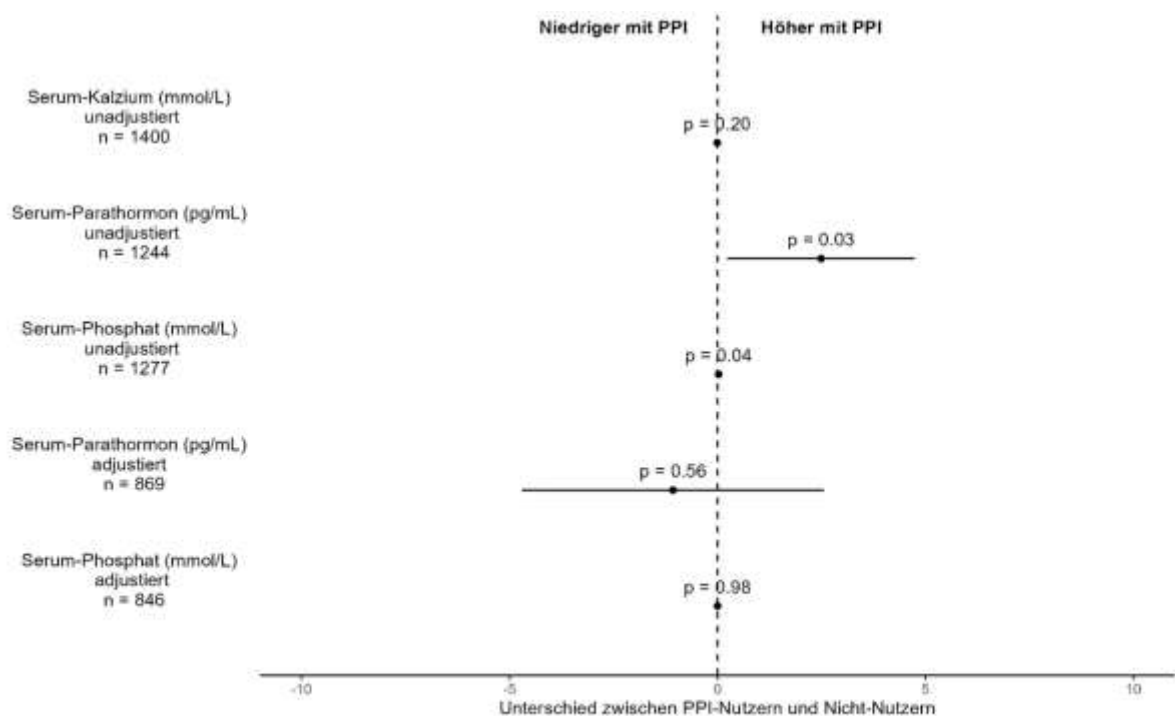


Abbildung 1. Unterschiede zwischen Protonenpumpeninhibitor-Nutzern und Nicht-Nutzern in Serumkalzium, Phosphat und Parathormon (die Zahlen sind „estimated marginal means“ aus allgemeinen linearen Modellen). Die Fehlerbalken stellen 95%-Konfidenzintervalle dar. PPI, Protonenpumpeninhibitor.

Schlussfolgerung:

In unserer ERE-Kohorte scheint die zuvor beobachtete Verringerung der Knochendichte unter PPI nicht durch Veränderungen des Kalziumhaushalts vermittelt zu sein. Frühere Studien mit solchen Ergebnissen könnten durch nicht berücksichtigte Confounder beeinflusst worden sein.

Quellenangaben:

1. Palmowski A, Schmajuk G, Yazdany J, Katz P, Li J, Stovall R, et al. Proton pump inhibitor use and bone health in patients with rheumatic diseases: A cross-sectional study. Accepted for publication in: Mayo Clinic Proceedings.
2. Fitzpatrick D, Lannon R, Laird E, Ward M, Hoey L, Hughes CF, et al. The association between proton pump inhibitors and hyperparathyroidism: a potential mechanism for increased fracture-results of a

large observational cohort study. *Osteoporos Int.* 2023;34(11):1917-26. doi: 10.1007/s00198-023-06867-8.

3. Hinson AM, Wilkerson BM, Rothman-Fitts I, Riggs AT, Stack BC, Jr., Bodenner DL. Hyperparathyroidism Associated with Long-Term Proton Pump Inhibitors Independent of Concurrent Bisphosphonate Therapy in Elderly Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(10):2070-3. doi: 10.1111/jgs.13661.

Offenlegungserklärung:

Rh-GIOP ist bzw. wurde finanziert durch Abbvie, Amgen, Almirall, Biogen, BMS, Chugai, Galapagos, Generic Assays, GSK, Hexal, Horizon Therapeutics, Lilly, Medac, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme und UCB. DS wird durch einen 2022 GRAPPA Pilot Research Grant und die Forschungsinitiative 2025 der DGRh finanziert. FB, ZB, SH, DS, AK, GK: keine relevanten COI. AP: Advisory Boards (Novartis). BM: Beratung, Speaker, Kongress-Support (UCB Pharma Germany, Amgen Germany, Stadapharm). EW: Beratung, Honorare, Reisekosten (Novartis). PH: Beratung, Honorare, Kongress-Support (UCB Pharma Germany, Amgen Germany).

Verbesserte Diskriminierung von Fragilitätsfrakturen durch Anwendung von DXA-basierenden 3D Strukturparametern des Femurs bei Patienten mit Axialer Spondylarthritis

Edgar Wiebe¹, Elisa Schilling¹, Dörte Huscher², Andriko Palmowski¹, Zhivana Boyadzhieva¹, Sandra Hermann¹, Burkhard Mücke¹, Frank Buttgerit¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m. S. Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

²Charité - Universitätsmedizin Berlin und Berlin Institute of Health, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Berlin, Germany

Einleitung:

Die axiale Spondyloarthritis (axSpA) ist mit Osteoporose und einem erhöhten Risiko für Fragilitätsfrakturen verbunden, das durch die Knochenmineraldichtemessungen (BMD) mittels Dual-Energy-Xray-absorptiometry (DXA) inadäquat abgebildet wird. Dreidimensionale (3D) Analysen von DXA-basierender Parameter des Femurs eignen sich zur Beurteilung struktureller Knocheneigenschaften und weisen eine gute Korrelation mit der quantitativen Computertomographie auf (1). Die Studie untersucht die Diskriminierungsfähigkeit von strukturellen 3D Parametern des Femurs für prävalente Fragilitätsfrakturen (FFx) im Vergleich zu BMD und Trabecular Bone Score (TBS).

Methoden:

Diese Querschnittsanalyse ist Teil der prospektiven Beobachtungskohorte Rh-GIOP, die sich auf die Knochengesundheit bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen konzentriert. Es wurden Baseline-Daten von axSpA-Patienten analysiert, die die ASAS 2009-Klassifikationskriterien erfüllen. Unter Verwendung der 3D-Shaper-Software (v2.12, 3D-Shaper Medical, Barcelona, Spanien) wurden folgende Parameter aus DXA-Messungen des Femurs abgeleitet: integrale, trabekuläre und kortikale volumetrische Knochendichte, kortikale Dicke und kortikale Oberflächen-Knochendichte. Zur Entwicklung von Diskriminierungsmodellen zur Erkennung von prävalenten Fragilitätsfrakturen (FFx), vertebralem Frakturen (VFx) und nicht-vertebralem Frakturen (NVFx) wurden logistische Regressionsanalysen unter Verwendung von DXA-basierten T-Scores, TBS und 3D-Shaper-Parametern durchgeführt. Die Fläche unter der Kurve (AUC) wurde berechnet.

Ergebnisse:

Achtzig Patienten mit axSpA (64% männlich) wurden analysiert. Die Prävalenz von Fragilitätsfrakturen (FFx) betrug 34%; 15% hatten eine zurückliegende Wirbelkörperfraktur. DXA T-Scores zeigten AUC-Werte von 0,62 (Konfidenzintervall: 0,48; 0,75), 0,54 (0,39; 0,70) und 0,64 (0,50; 0,78) für FFx, VFx

und nicht-vertebrale Frakturen (NVFx). DXA-abgeleitete 3D-Parameter zeigten eine bessere Diskriminierung für Fragilitätsfrakturen, mit AUC-Werten von 0,75 (0,64; 0,86), 0,81 (0,69; 0,94) und 0,72 (0,59; 0,85). Die Einbeziehung dieser Parameter in ein logistisches Regressionsmodell mit DXA und TBS verbesserte die Diskriminationsfähigkeit weiter (FFx: AUC 0,78 (0,67; 0,89), VFx: AUC 0,86 (0,74; 0,98), NVFx: AUC 0,75 (0,63; 0,88)). TBS allein oder in Kombination mit DXA verbesserte die Diskriminierung des Modells nicht.

Schlussfolgerung:

DXA-abgeleitete 3D-Strukturparameter des Femurs zeigen im Vergleich zu DXA oder TBS eine verbesserte Diskriminierungsfähigkeit für präexistente FFX bei Patienten mit axSpA. Longitudinale Analysen werden helfen, die Rolle von DXA-basierenden 3D-Strukturparametern für die Vorhersage von Fragilitätsfrakturen besser zu verstehen.

Quellenangaben:

1 Humbert L, Martelli Y, Fonolla R, Steghofer M, di Gregorio S, Malouf J, Romera J, Barquero LMDR (2017) 3D-DXA: assessing the femoral shape, the trabecular macrostructure and the cortex in 3D from DXA images. *IEEE Trans Med Imaging* 36:27–39. <https://doi.org/10.1109/TMI.2016.2593346>

Offenlegungserklärung:

Rh-GIOP wird oder wurde unterstützt durch Abbvie, Amgen, Ammirall, Biogen, BMS, Chugai, Galapagos, Generic Assays, GSK, Hexal, Horizon Therapeutics, Lilly, Medac, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, and Sanofi-Genzyme.

Identifizierung von Subgruppen rheumatologischer Rehabilitanden mit erhöhtem Frakturrisiko und medikamentöser Unterversorgung nach DVO Leitlinie Osteoporose 2023

Charlotte Wiedwald¹, Hilke Weichert²

¹Klinikum Bad Bramstedt, Rheumatologische Rehabilitation, Bad Bramstedt, Germany

²Reha-Zentrum Hamburg, Orthopädische Rehabilitation, Hamburg

Einleitung:

Die neuen Osteoporose- Leitlinien vereinfachen den Zugang zur Basisdiagnostik; sie basieren auf der Einschätzung des 3-Jahres-Frakturrisikos und empfehlen gemäß erreichter Schwellenwerte antiresorptive oder. osteoanabole Therapie.

Insbesondere Patienten mit rheumatologischen Grunderkrankungen haben erkrankungsbedingt ein erhöhtes Osteoporoserisiko, auch aufgrund der häufig eingesetzten Glukokortikoidtherapie.

In der Abteilung für rheumatologische Rehabilitation des Klinikums Bad Bramstedt werden pro Jahr ca. 1000 Rehabilitanden aus ganz Deutschland und in allen Altersgruppen (>18 Jahre) mit rheumatoider Arthritis (ca 50%), Spondyloarthritis (ca 10%), Psoriasisarthritis (ca 14%) sowie Kollagenosen und Vaskulitiden aufgenommen, so dass hier ein breites Spektrum von Patienten die Abbildung der osteologischen Versorgungsrealität erlaubt.

Methoden:

Auswertung eines Fragebogens, der an 100 konsekutiv aufgenommene Rehabilitanden der rheumatologischen Rehabilitation des Klinikums Bad Bramstedt ausgegeben wurde. Im Fragebogen Abfrage der Risikofaktoren (gemäß DVO Leitlinie Osteoporose 2023) sowie bisher durchgeführter osteologischer Diagnostik; Einbeziehen des rehabilitativen Basislabors und der Medikamentenpläne.

Ergebnisse:

Nach Auswertung der Fragebögen konnte sowohl die Indikation für osteoanabole als auch antiresorptive Therapie der jeweiligen Rehabilitanden gestellt werden; hierbei zeigte sich eine eklatante Unterversorgung mit antiosteoporotischer Therapie, überwiegend wurde lediglich eine Vitamin D Prophylaxe verabreicht. Keine der 100 Rehabilitanden erhielt osteo- anabole Therapie, lediglich 5 Rehabilitanden erhielten antiresorptive Therapie (1x Denusomab, 4x Bisphosphonate), obwohl 43% der Befragten Glucocorticoide einnahmen, 30% davon 2,5-7,5 mg pro Tag, 9% > 7,5 mg täglich (5 davon seitdem Vorjahr länger als 3 Monate, 4 Rehabilitanden erhielten diese Dosis schon über einen darüber hinausgehenden Zeitraum). Zusätzliche Risikofaktoren konnten bei der überwiegenden Anzahl der Rehabilitanden ermittelt werden. 3 der 5 Rehabilitanden in der

Hochrisikogruppe mit neu etablierter Glucocorticoidmedikation >7,5 mg länger als 3 Monate (Risikofaktor 4,9) hatten eine Therapieschwelle erreicht (3%, 5% oder 10%). Bei 2 männlichen Rehabilitanden wurde nach Ermittlung der Risikofaktoren kein Schwellenwert erreicht. Obwohl die Leitlinie in dieser Konstellation eine Therapie empfiehlt, erhielt keiner der 5 Rehabilitanden dieser Gruppe mehr als die Basisversorgung mit Vitamin D. In einem Fall ist auch osteoanabole Therapie in Betracht zu ziehen. In der Gruppe der Rehabilitanden mit schon länger durchgeführter Glucocorticoidtherapie über 7,5 mg wurde bei 3 von 4 Rehabilitanden eine Therapieschwelle von 3% bzw. 5% ermittelt. Lediglich eine sehr junge Rehabilitandin erfüllte die Kriterien zur 3% Therapieschwelle nicht. Auch in dieser Gruppe wurde keine über die Basistherapie hinausgehende Medikation eingesetzt.

15/100 Rehabilitanden gaben an, die Diagnose einer Osteoporose zu haben, von denen bei 5 Rehabilitanden ein DXA-Wert verfügbar war. Die zusätzliche Analyse der Risikofaktoren ergab ebenfalls therapiebedürftige Therapieschwellenwerte. Lediglich einer erhielt in dieser Gruppe adäquate antiresorptive Therapie.

Die Ermittlung der Therapieschwelle anhand der Risikofaktoren ohne bekannten T-Score ergab 5 Rehabilitanden mit einer Indikation zur Therapie, wovon 3 antiresorptiv behandelt werden. Ein Rehabilitand hätte allerdings die Indikation zur osteoanabolen Therapie. Unter der hypothetischen Annahme eines T-Scores von -2,5 (der die Diagnose einer Osteoporose begründet) hätten alle Rehabilitanden dieser Gruppe eine Therapieindikation.

Schlussfolgerung:

Trotz des erleichterten Zugangs zu Basisdiagnostik und entsprechender antiresorptiver bzw. osteoanaboler Therapie durch die DVO Leitlinie Osteoporose 2023 zeigt sich eine eklatante osteologische Unterversorgung unserer untersuchten Rehabilitanden.

Insbesondere die Rehabilitanden mit bereits diagnostizierter Osteoporose sowie diejenigen, die mehr als 7,5 mg Glukokortikoid pro Tag einnehmen, konnten als Subgruppen mit einem deutlich erhöhten Frakturrisiko und entsprechend erreichter Therapieschwelle identifiziert werden.

Insofern sollte insbesondere bei diesen Patienten eine dezidierte Risikofaktoranalyse und erforderliche Basisdiagnostik erfolgen, um die sinnvolle medikamentöse Therapie zeitnah zu etablieren.

Quellenangaben:

1 DVO Leitlinie Osteoporose 2023

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenskonflikte.

Einflussfaktoren auf die Knochenmineraldichte bei Patienten mit Psoriasisarthritis und Psoriasis vulgaris: Baseline-Daten einer prospektiven Kohortenstudie

Edgar Wiebe¹, Elisa Celine Schilling¹, Dörte Huscher², Andriko Palmowski¹, Zhivana Boyadzhieva¹, Sandra Hermann¹, Burkhard Mücke¹, David Simon¹, Gerhard Krönke¹, Frank Buttgerit¹

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik m. S. Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

²Charité - Universitätsmedizin Berlin und Berlin Institute of Health, Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie, Berlin, Germany

Einleitung:

Systemischer Knochenverlust und Osteoporose spielen eine Rolle bei immunvermittelten entzündlichen Erkrankungen wie der Psoriasis-Arthritis (PsA) und Psoriasis vulgaris (PsO) (1). Diese Studie untersucht die Einflussfaktoren auf die Knochenmineraldichte (BMD) und analysiert den Nutzen von BMD, des Trabecular Bone Scores (TBS) und von strukturellen Parametern des Femurs, gemessen mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA), um Personen mit erhöhtem Frakturrisiko zu identifizieren.

Methoden:

Patienten mit PsA sowie PsO (ohne aktuelle oder frühere Anzeichen von Arthritis) nahmen an der prospektiven Kohortenstudie Rh-GIOP teil. Eine multivariable lineare Regressionsanalyse basierend auf vorab festgelegten Variablen wurde durchgeführt, um Faktoren zu identifizieren, die mit der BMD assoziiert sind. Die Diskriminierungsfähigkeit von BMD, TBS und femoralen Strukturparametern unter Verwendung der 3D Shaper-Software (v2.12, 3D-Shaper Medical, Barcelona, Spanien) von stattgehabten Fragilitätsfrakturen wurde mittels AUC-Analysen verglichen.

Ergebnisse:

Baseline-Daten von 133 PsA-Patienten (66 % weiblich, durchschnittliches Alter 62 ± 10 Jahre, durchschnittliche PsA-Dauer 5 ± 7 Jahre) und 80 PsO-Patienten (66 % weiblich, durchschnittliches Alter 66 ± 8 Jahre, durchschnittliche Psoriasis-Dauer 23 ± 15 Jahre) wurden analysiert. Bei PsA war eine niedrigere BMD verbunden mit der Notwendigkeit einer spezifischen anti-osteoporotischen Therapie (Regressionskoeffizient [95 % CI]: $-1,61 [-2,61; -0,61]$, $p < 0,005$), höherem Alter ($-0,026 [-0,044; -0,008]$, $p < 0,001$), erhöhten Knochen-spezifischen alkalischen Phosphatase-Spiegeln ($-0,044 [-0,070; -0,018]$, $p < 0,001$) und höheren Glukokortikoid-Dosen ($-0,019 [-0,034; -0,004]$, $p = 0,002$). Im Gegensatz dazu hatte das Vorhandensein von Diabetes jeglicher Art ($0,538 [0,081; 0,995]$, $p < 0,001$) und die

Verwendung von konventionellen synthetischen krankheitsmodifizierenden Medikamenten (csDMARDs) einen positiven Effekt auf die BMD (+0,415 [0,057; 0,774], $p = 0,023$).

Bei PsO-Patienten korrelierte die BMD positiv mit der Verwendung von csDMARDs (0,481 [0,011; 0,950], $p = 0,045$) und biologischen DMARDs (0,515 [0,055; 0,976], $p = 0,028$), dem C-reaktiven Protein (0,026 [0,003; 0,049], $p = 0,030$) und regelmäßiger körperlicher Aktivität (0,481 [0,000; 0,817], $p = 0,050$). Im Gegensatz dazu hatten prävalente Wirbelkörperfrakturen (VFx) (-1,339 [-2,101; -0,577]; $p < 0,001$) und höhere Knochenumsatzmarker, insbesondere Osteocalcin (-0,038 [-0,068; -0,008]; $p = 0,014$) und Desoxypyridinolin (-0,134 [-0,236; -0,033]; $p = 0,010$), einen negativen Einfluss auf die BMD. Die Krankheitsaktivität (DAS28-CRP oder PASI), zeigte keine Korrelation mit der BMD in beiden Psoriasis Gruppen.

Die BMD wies eine angemessene Diskriminierungsfähigkeit für VFx auf (AUC (95 % CI) 0,72 (0,56; 0,89)), und wurde leicht verbessert durch Hinzunahme femoraler Strukturparameter (AUC 0,74 (0,61; 0,87)). Die PsO-Gruppe hatte ähnliche Ergebnisse, wobei DXA eine AUC von 0,71 (0,54; 0,89) für VFx zeigte, und der 3D Shaper mit AUC 0,74 (0,57; 0,91) etwas besser abschnitt. TBS zeigte einen begrenzten diskriminativen Wert bei der Erkennung von VFx und nicht-vertebralen Frakturen in beiden Gruppen.

Schlussfolgerung:

Eine effektivere Kontrolle des durch Psoriasis verursachten Knochenverlustes ist durch den Einsatz von csDMARDs und biologischen DMARDs möglich. Zusätzlich könnte die Beurteilung der femoralen Knochenstruktur die Vorhersage des Frakturrisikos verbessern.

Quellenangaben:

1 Xia J, Xie SY, Liu KQ, Xu L, Zhao PP, Gai SR, Guan PL, Zhao JQ, Zhu YP, Tsoi LC, Stuart PE, Nair RP, Yang HQ, Liao YT, Mao K, Qiu MC, Ying ZM, Hu B, Yang ZH, Bai WY, Zhu XW, Cong PK, Elder JT, Ye ZM, Wang B, Zheng HF. Systemic evaluation of the relationship between psoriasis, psoriatic arthritis and osteoporosis: observational and Mendelian randomisation study. *Ann Rheum Dis.* 2020 Nov;79(11):1460-1467. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217892. Epub 2020 Jul 31. PMID: 32737104; PMCID: PMC7970448.

Offenlegungserklärung:

Rh-GIOP wird oder wurde unterstützt durch Abbvie, Amgen, Almirall, Biogen, BMS, Chugai, Galapagos, Generic Assays, GSK, Hexal, Horizon Therapeutics, Lilly, Medac, Mundipharma, Novartis, Pfizer, Roche, and Sanofi-Genzyme.

DIE AUSWIRKUNGEN VON LOKAL APPLIZIERTEM DEFEROXAMIN AUF DIE FRAKTURHEILUNG IN TIERMODELLEN: EIN SYSTEMATISCHES REVIEW MIT META-ANALYSE

Daniel Müller^{1,2}, Jens Klotsche³, Magdalena Beata Kosik¹, Paula Hoff^{1,2}, Timo Gaber^{1,3}

¹Charité – Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

²MVZ Endokrinologikum Berlin am Gendarmenmarkt, Berlin, Germany

³Deutsches Rheumaforschungszentrum Berlin (DRFZ), , Berlin, Germany

Einleitung:

Knochenbrüche treten mit einer Jahresinzidenz von 1,2 % auf [1]. Sie bergen besonders nach Radiotherapie oder bei Grunderkrankungen wie der Osteoporose, welche eine häufige Komorbidität bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ist, ein hohes Risiko für Heilungsstörungen oder gar Non-Unions. Verschiedene Ergebnisse deuten darauf hin, dass pro-angiogenes Deferoxamin (DFO) sich positiv auf die Knochenregeneration auswirkt, wenn es lokal in den Frakturspalt verabreicht wird. Dieser Effekt lässt sich u.a. mit der Eisen-Chelat-Bildung und der dadurch vermittelten Aktivierung des Hypoxie-induzierten Faktor-1alpha-Signalwegs erklären, welcher die Neovaskularisierung anregt [2]. Dieses systematische Review mit Meta-Analyse untersucht den regenerativen Effekt von lokaler DFO-Applikation auf die Frakturheilung physiologischer und pathologischer Knochen in Ratten- und Mausmodellen, um eine Evidenzgrundlage für humane DFO-vermittelte Therapien zu schaffen.

Methoden:

Wir durchsuchten systematisch verschiedene, elektronische Datenbanken im Januar 2024. Zu den Ergebnisgrößen, welche mittels Mikro-Computertomographie (μ CT) gemessen wurden, gehörten unser primärer Endpunkt, die Knochenvolumenfraktion (BV/TV), sowie sekundär Knochenvolumen (BV), Gewebevolumen (TV), Knochenmineraldichte (BMD), Trabekelseparation (Tb.Sp.) und Trabekeldicke (Tb.Th.). Zusätzlich betrachteten wir die Vaskularisierung um die Frakturstelle und die mechanischen Eigenschaften des neu gebildeten Knochens.

Diese Studie wurde prospektiv in PROSPERO registriert (CRD42024492533).

Ergebnisse:

Wir konnten 21 Studien in das systematische Review einbeschließen. Davon qualifizierten sich 18 Studien mit insgesamt 539 Versuchstieren für die Meta-Analyse. Die DFO-Interventionsgruppen zeigten eine signifikante Überlegenheit bezüglich BV/TV im Vergleich zu DFO-freien Gruppen. Die mittlere Differenz (MD) von 15,04% in den DFO-Gruppen gegenüber den Kontrollgruppen (95%-CI: 11,23 -

18,85%) war hochsignifikant ($p < 0,0001$), mit einer beträchtlichen Heterogenität von $I^2 = 98,8\%$ (95%-CI: 98,7 - 99,0%), die durch die Anwendung des Random-Effekte-Modells berücksichtigt wurde. Die signifikantesten Effekte mit einer MD von 30,57% (95%-CI: 12,28 - 48,86%) wurden bei Frakturen mit bestrahltem und osteoporotischem Knochen festgestellt, insbesondere bei Unterkieferfrakturen nach Radiotherapie. Signifikante Ergebnisse zu positiven Auswirkungen der lokalen DFO-Applikation konnten zudem hinsichtlich der sekundären Parameter BV, BMD, Tb.Sp., Tb.Th., und der Vaskularisierung sowie den mechanischen Eigenschaften beobachtet werden.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse unterstreichen die positiven Auswirkungen der lokalen DFO-Applikation auf die Frakturheilung im Vergleich zu Kontrollgruppen ohne DFO-Behandlung. Herausragende Effekte zeigen sich bei pathologischen Frakturen, sodass zukünftig besonders Patienten mit hohem Komplikationsrisiko (z.B. bei Osteoporose, rheumatischen Erkrankungen oder nach Radiotherapie) profitieren könnten.

Quellenangaben:

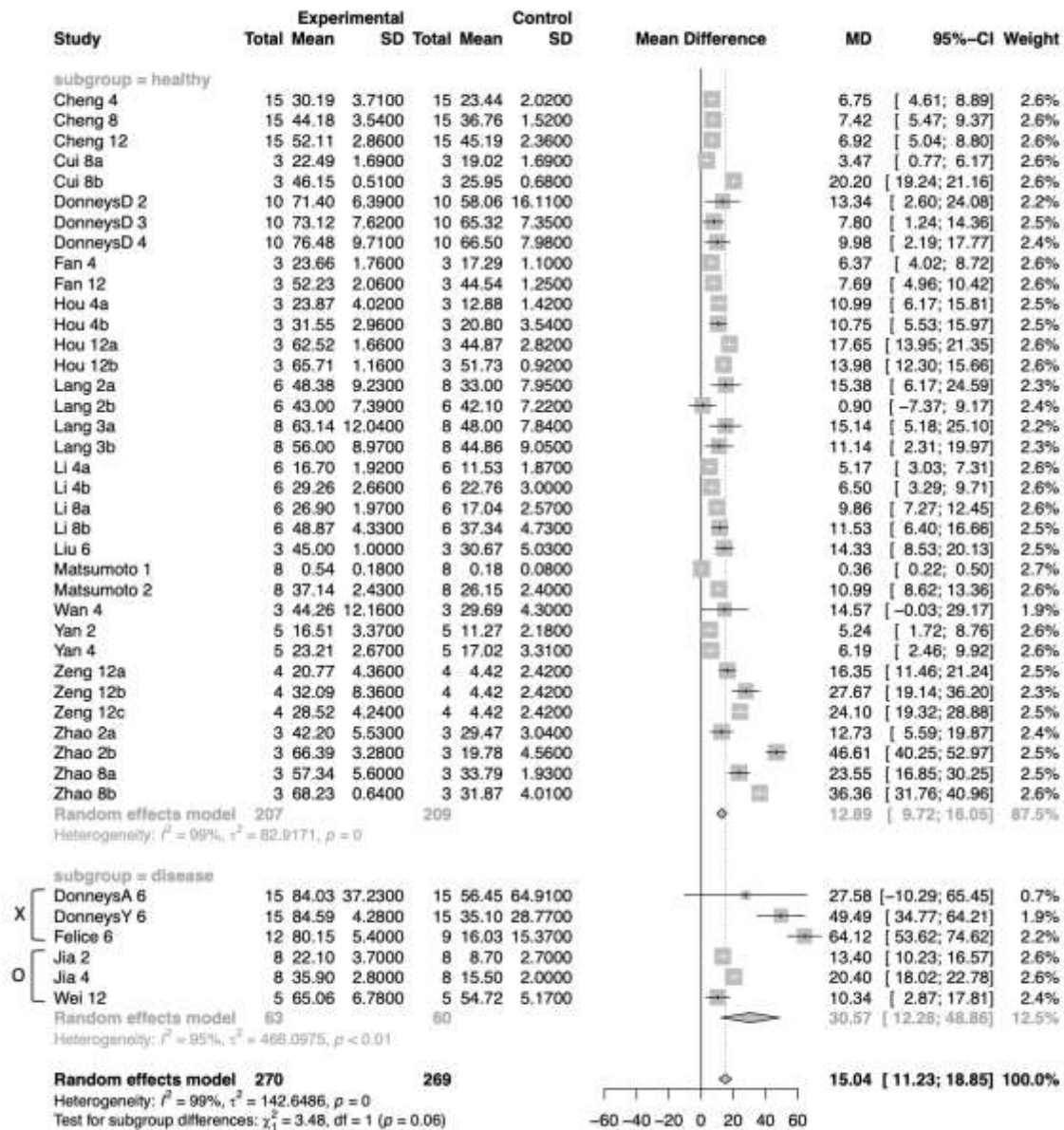
1 Bergh C, Wennergren D, Möller M, Brisby H. Fracture incidence in adults in relation to age and gender: A study of 27,169 fractures in the Swedish Fracture Register in a well-defined catchment area. PLoS One. 2020;15(12):e0244291.

2 Jing X, Du T, Yang X, Zhang W, Wang G, Liu X, et al. Desferoxamine protects against glucocorticoid-induced osteonecrosis of the femoral head via activating HIF-1 α expression. J Cell Physiol. 2020;235(12):9864-75.

Offenlegungserklärung:

Diese Studie wurde nicht finanziell unterstützt. Die Autoren erklären, dass die Forschung in Abwesenheit jeglicher kommerzieller oder finanzieller Einflüsse durchgeführt wurde, die als potenzieller Interessenkonflikt ausgelegt werden könnten.

Abbildungen:



Forest Plot mit Subgruppenanalyse zwischen Studien mit gesunden und kranken Tieren bezüglich BV/TV.

Studienbenennung nach: Name des ersten Autors + erster Buchstabe des zweiten Autors bei mehreren Studien mit gleichem Namen + Messzeitpunkt (in Wochen) + Kleinbuchstabe für den jeweiligen Studienarm.

Studiengruppen markiert mit: X = bestrahlter Knochen; O = osteoporotischer Knochen.

Die Raute in der untersten Zeile zeigt die gepoolte Schätzung und ihren 95 %-CI an.

Rheumatoide Arthritis

RA.01

Effectiveness of baricitinib vs other ts/bDMARDs in achieving early LDA/remission up to 2-years: The RA-BE-REAL study in European patients

Rieke H. E. Alten¹, Andrew Östör², Christopher John Edwards³, Josef S. Smolen⁴, Ewa Haladyi⁵, Khai Jing Ng⁵, Samuel Ogwu⁵, Yuko Kaneko⁶, Lars Erik Kristensen⁷

¹Schlosspark-Klinik Berlin, Berlin, Germany

²Monash University, Cabrini Hospital, Canberra, Australia

³University Hospital Southampton, NIHR Southampton Clinical Research Facility, Southampton, Vereinigtes Königreich

⁴Medical University of Vienna, Division of Rheumatology, Vienna, Austria

⁵Eli Lilly and Company Ltd, Indianapolis, United States

⁶Keio University School of Medicine, Division of Rheumatology, Tokyo, Japan

⁷Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, The Parker Institute, Copenhagen, Denmark

Einleitung:

Treat-to-target strategies for rheumatoid arthritis (RA) aim for remission or low disease activity (LDA) and improve long-term outcomes.

Zielsetzung:

To report early achievement of remission or LDA (based on CDAI) at 3 months (M) in a real-world population and explore the long-term (2 years) consequences of achieving early remission/LDA.

Methoden:

In the RA-BE-REAL patients with RA initiated baricitinib (Cohort A) or any biologic (b) or any other targeted synthetic (ts) (Cohort B) disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) for the 1st time. This analysis covers European data. Baseline and effectiveness data at 3M (early remission/LDA) and 24M, are presented descriptively.

Ergebnisse:

At 3M, high proportions of patients in Cohort A (n/N = 190/320, 59.4%) and Cohort B (n/N = 174/353, 49.3%) reached remission or LDA. Patients reaching early remission/LDA in both cohorts had greater improvements in short and long-term pain [Pain VAS, mean (SD): -32.6 (24.7) and -27.5 (26.2), respectively, at 3M; -26.2 (28.8) and -19.4 (30.6) at 24M], functioning [HAQ-DI, mean (SD): -0.4 (0.6) and -0.4 (0.6) at 3M; -0.4 (0.7) and -0.3 (0.6) at 24M], and quality of life [EQ-5D-5L VAS,

mean (SD): 15.8 (28.3) and 13.2 (29.5) at 3M; 14.3 (28.0) and 11.6 (25.9) at 24M; EQ-5D-5L Utility, mean (SD): 0.2 (0.2) and 0.2 (0.2) at 3M; 0.1 (0.3) and 0.1 (0.3) at 24M] than those who didn't. Greater numerical improvements were seen in mean change from baseline on CDAI, pain, HAQ-DI and E5-QD up to 2 years in patients treated with baricitinib compared to those treated with other molecules. Treatment discontinuation between 3-24M in those who did not achieve remission/LDA at 3M (Cohort A: 53.1%, Cohort B: 58.7%) was numerically higher than those who did (Cohort A: 30.0%, Cohort B 41.4%).

Schlussfolgerung:

In a real-life setting, 59.4% of patients treated with baricitinib and 49.3% of patients on other b/tsDMARDs achieve LDA or remission at 3 months. Achieving LDA or remission was associated with long-term outcomes up to 2 years. Improvements on major outcomes was greater up to 2 years in Baricitinib treated patients than for those receiving other ts/bDMARDs.

Offenlegungserklärung:

- Rieke Alten has been paid as a speaker by Abbvie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Eli Lilly and Company Ltd., Galapagos, Gilead, Janssen, Mylan/Viatris, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB., Rieke Alten has received consulting fees from Abbvie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Eli Lilly and Company Ltd., Galapagos, Gilead, Janssen, Mylan/Viatris, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB. , Rieke Alten has received support for travel from Abbvie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Eli Lilly and Company Ltd., Galapagos, Gilead, Janssen, Mylan/Viatris, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB
- Andrew Östör has provided consulting support to AbbVie, BMS, Roche, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, UCB, Gilead, and Paradigm
- Christopher John Edwards has been paid as a speaker by AbbVie, BMS, Galapagos, Gilead, Eli Lilly and Company Ltd., Fresenius, Pfizer, and Roche., Christopher John Edwards has received consulting fees from AbbVie, Eli Lilly and Company Ltd., Galapagos, and Gilead, Christopher John Edwards has received support for travel from AbbVie and Eli Lilly and Company Ltd.
- Joseph S. Smolen has received consultancy fees from: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Astro, BMS, Celgene, Celltrion, Chugai, Eli Lilly and Company, Gilead, ILTOO, Janssen, Medimmune, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Samsung, Sanofi, and UCB., Joseph S. Smolen has received grant/research support from: AbbVie, Eli Lilly and Company, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, and Roche.
- Ewa Haladyj is a minor shareholder in Eli Lilly and Company Ltd., Ewa Haladyj is an employee of Eli Lilly and Company Ltd.
- Khai Jing Ng is a minor shareholder in Eli Lilly and Company Ltd., Khai Jing Ng is an employee of Eli Lilly and Company Ltd.
- Samuel Ogwu is a minor shareholder in Eli Lilly and Company Ltd., Samuel Ogwu is an employee of Eli Lilly and Company Ltd.
- Yuko Kaneko has been paid as a speaker by Pfizer, Gilead, Eli Lilly Japan K.K. Eisai, Chugai, Tanabe-Mitsubishi, Asahi Kasei Pharma, Bristol Myres Squib, Astellas, UCB, AbbVie, and Taisho, Yuko Kaneko has received grants from Pfizer, Gilead, Eli Lilly Japan K.K., Eisai, Chugai, Tanabe-Mitsubishi and Asahi kasei Pharma
- Lars-Erik Kristensen has been paid as a speaker by Pfizer, AbbVie, Amgen, UCB, Celgene, BMS, Sanofi, Biogen, Forward Pharma, MSD, Novartis, Eli Lilly and Company Ltd., and Janssen. , Lars-Erik Kristensen is a shareholder in Novo Nordisk, Eli Lilly, Merck, Novartis, and UCB, Lars-Erik Kristensen has received research grants from Novartis, Janssen; UCB, and Pfizer.

Effectiveness and safety of mono-or combination therapy with sarilumab in rheumatoid arthritis: 24-month, single-arm, German PROSARA study

Eugen Feist¹, Peer Aries², Silke Zinke³, Klaus Krüger⁴, Christian Barrionuevo⁵

¹HELIOS Fachklinik Vogelsang/Gommern, Rheumatology and Clinical Immunology, Vogelsang, Germany

²Rheumatologie Struensee-Haus, Hamburg, Germany

³Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Berlin, Germany

⁴Rheumatology Medical Center St. Bonifatius, München, Germany

⁵Sanofi Deutschland GmbH, Berlin, Germany

Introduction:

Sarilumab, an interleukin-6 receptor inhibitor, has demonstrated treatment effectiveness in rheumatoid arthritis (RA) in routine care^{1,2}, but only a few real-world long-term studies are available. This study assessed the effectiveness, safety and, patient-reported outcomes of sarilumab in daily clinical practice in patients with RA over a prolonged observation period.

Methods:

This prospective, non-interventional, open label, multicentre, single-arm study (PROSARA) was conducted from March 2018 to February 2023 in Germany. Adult patients with moderate to severe RA, with prior RA therapy and treated for the first time with sarilumab (mono/combination therapy) (150/200 mg Q2W) were enrolled. Clinical effectiveness of sarilumab was assessed at 12 and 24 months using clinical disease activity index (CDAI), simplified disease activity index (SDAI), disease activity score in 28 joints (DAS28), and health assessment questionnaire disability index (HAQ-DI) score. Safety was assessed by frequency of adverse event, serious adverse event (SAE), adverse drug reaction. All analyses for patients initiating sarilumab close to baseline (± 14 days) were presented to ensure meaningful interpretation due to potential deviation in sarilumab initiation from the date of baseline visit.

Results:

A total of 584 patients (76.9% female, mean \pm SD age: 58.6 \pm 11.5 years, median time since diagnosis: 91 months [\sim 7.6 years; IQR: 39–187]) were included. At baseline, 54.5% of patients started sarilumab as monotherapy, 30.7% received sarilumab in combination with csDMARD, data for the remaining patients unknown. There was a clinically relevant improvement in disease activity (**Table 1**). At 24 months, most patients were in DAS28 remission (DAS28_{CRP}; 61.4% and DAS28_{ESR}; 72.4%), whereas

28.4% and 28.0% of patients were in CDAI and SDAI remission, respectively. DAS28 remission was not significantly associated with prior RA treatment (except for DAS28_{CRP} remission for TNFi). The HAQ-DI score was improved after 12 and 24 months of therapy onset. Most frequent SAEs were musculoskeletal and connective tissue disorders (3.9%), surgical and medical procedures (2.6%), and infections and infestations (2.4%).

Conclusion:

In daily clinical practice in Germany, sarilumab showed sustained improvement in various effectiveness parameters in RA with no new safety signals.

References:

1. Curtis JR, et al. Rheumatol Ther. 2023;10(4):1055–1072
2. Kameda H, et al. Mod Rheumatol. 2023

Table 1: Change in disease activity of patients from baseline post 12 and 24 months of therapy onset

| Disease activity | | Full analysis study population Close to baseline | |
|------------------------------|--|---|-------------------------|
| | | Mean±SD | 95% confidence interval |
| CDAI score | Baseline, N=529 | 24.6±13.6 | - |
| | Change from baseline at 12 months, N=293 | -15.8±14.0 | -17.42; -14.19 |
| | Change from baseline at 24 months, N=225 | -16.7±14.7 | -18.63; -14.77 |
| SDAI score | Baseline, N=462 | 26.3±14.1 | - |
| | Change from baseline at 12 months, N=219 | -16.2±14.4 | -18.16; -14.33 |
| | Change from baseline at 24 months, N=167 | -16.8±14.6 | -19.01; -14.57 |
| DAS28_{CRP} | Baseline, N=464 | 4.4±1.3 | - |
| | Change from baseline at 12 months, N=220 | -1.9±1.5 | -2.06; -1.68 |
| | Change from baseline at 24 months, N=167 | -2.0±1.5 | -2.18; -1.74 |
| DAS28_{ESR} | Baseline, N=480 | 4.7±1.5 | - |
| | Change from baseline at 12 months, N=240 | -2.4±1.6 | -2.63; -2.22 |
| | Change from baseline at 24 months, N=179 | -2.5±1.7 | -2.79; -2.28 |
| HAQ-DI standard score | Baseline, N=530 | 1.2±0.7 | - |
| | Change from baseline at 12 months, N=282 | -0.3±0.6 | -0.33; -0.19 |
| | Change from baseline at 24 months, N=215 | -0.3±0.6 | -0.34; -0.16 |

CDAI, clinical disease activity index; CRP, C-reactive protein; DAS28, disease activity score in 28 joints; ESR, erythrocyte sedimentation rate; HAQ-DI, health assessment questionnaire disability index; SD, standard deviation; SDAI, simplified disease activity index

Table 2: Adverse events, serious adverse events, and adverse drug reactions

| | Study population N (%) |
|--|---------------------------|
| Any AE | 405 (69.3) |
| Any SAE | 104 (17.8) |
| Any ADR | 233 (39.9) |
| Any Serious ADR | 18 (3.1) |
| Any AE leading to study drug withdrawal | 213 (36.5) |
| Any SAE leading to study drug withdrawal | 44 (7.5) |

ADR, adverse drug reaction; AE, adverse effect; SAE, serious adverse effect

Disclosure statement:

Disclosures:

Eugen Feist reports grants and personal fees from Sanofi during the conduct of the study; grants and personal fees from Roche, Abbvie, BMS, Lilly outside the submitted work. **Peer Malte Aries** reports personal fees from Abbvie, Biogen, Berlin Chemie, Celgene, GSK, Hexal, Mylan, Novartis, Pfizer, UCB, Janssen, Medac, Sanofi. **Silke Zinke** reports personal fees from Abbvie, GSK, UCB, Lilly, Janssen, Sanofi. **Klaus Krüger** reports personal fees from Sanofi. **Christian Barrionuevo** is employee of Sanofi Deutschland GmbH.

Funding:

The non-interventional study PROSARA was funded by Sanofi Deutschland GmbH and Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Acknowledgement:

- Medical writing support for this abstract was provided by Sambuddha Das, PhD., of Sanofi.
- Data included in this abstract were originally submitted at the European Congress of Rheumatology (EULAR) 2024, Vienna (12–15 June, 2024).

RA.03

Baseline characteristics, disease activity, patient-reported outcomes (PROs) and safety in 465 patients with rheumatoid arthritis (RA) treated with filgotinib in Germany: Up to 18-month interim results from FILOSOPHY

Ioana Andreica^{1,2}, Lukas Bossaller³, Thilo Klopsch⁴, Ouafia Bouzid⁵, Thomas Debray⁵, Madita Recke⁶, Maren Sieburg⁷, Gerd-Rüdiger Burmester⁸

¹Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Germany

²Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

³University of Greifswald, Greifswald, Germany

⁴Rheumatology Practice, Neubrandenburg, Germany

⁵Galapagos NV (employee of Alfasigma S.p.A at the time of publication), Mechelen, Belgium

⁶Galapagos Biopharma Germany GmbH (employee of Alfasigma S.p.A. at the time of publication), Munich, Germany

⁷Rheumatology Magdeburg, Magdeburg, Germany

⁸Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Introduction:

A prospective, observational study (FILOSOPHY; NCT04871919) of filgotinib, a preferential Janus kinase 1 inhibitor for the treatment of RA, in a real-world setting is ongoing in Europe. We aimed to assess baseline characteristics, effectiveness, PROs and safety data for patients treated for up to 18 months in Germany.

Methods:

FILOSOPHY will enroll 1,500 advanced therapy (AT)-naïve and AT-experienced patients with RA prescribed filgotinib for the first time in daily practice. Disease activity was measured by Disease Activity Score in 28 joints using C-reactive protein (DAS28-CRP) and Clinical Disease Activity Index (CDAI) at Months 1, 3, 6, 12 and 18. The following PROs were assessed weekly up to Month 1, at Month 3 and then every 3 months up to Month 18: visual analog scale (VAS) pain, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT)-Fatigue and the Work Productivity and Activity Impairment (WPAI)-RA questionnaire. Treatment-emergent adverse events (TEAEs) on study were recorded.

Results:

From May 2021 to July 2023, 465 patients in Germany had initiated filgotinib treatment (median follow-up: 361 days); baseline characteristics are shown in the **Table**. Improvements in DAS28-CRP

were seen from Month 1 and were maintained up to Month 18 in AT-naïve and AT-experienced subgroups (**Figure A**). At Month 18, 77.7% of patients had CDAI scores of ≤ 10 (**Figure B**).

Median (interquartile range [IQR]) VAS pain improved from 60.0 (43.0–75.0) mm at baseline (n=183) to 52.0 (31.0–68.0) mm at Week 1 (n=302), 33.0 (14.0–55.0) mm at Month 1 (n=289) and 23.0 (5.0–39.0) mm at Month 18 (n=91). Median (IQR) FACIT-Fatigue score improved from 26.5 (18.5–35.5) at baseline (n=180) to 30.0 (22.0–40.0) at Week 1 (n=303), 35.0 (26.0–43.0) at Month 1 (n=288) and 37.0 (27.0–43.5) at Month 18 (n=92).

Improvements in WPAI-RA scores were seen as early as Week 1 and were sustained until Month 18 (**Figure C**).

248 patients reported TEAEs on study, which were serious in 47 patients. Adverse events led to treatment discontinuation in 39 patients. The two reported deaths (colon cancer and unknown cause) were considered unrelated to study treatment.

Conclusion:

Interim data from patients treated with filgotinib in Germany showed rapid improvements in DAS28-CRP, CDAI and PROs such as pain, fatigue and WPAI-RA scores, which were maintained up to Month 18.

Table. Baseline characteristics, cardiovascular risk factors/comorbidities and study treatment

| Characteristic | N=465 |
|---|--------------------------|
| Age, median (IQR), years | 58.0 (50.0–65.0) |
| Age ≥ 65 years, n (%) | 128 (27.5) |
| Female sex, n (%) | 352 (75.7) |
| Body mass index, median (IQR), kg/m ² | 26.91 (23.8–31.1); n=447 |
| TJC28, median (IQR) | 6.0 (2.0–10.0); n=453 |
| SJC28, median (IQR) | 4 (1.0–6.0); n=453 |
| DAS28-CRP, median (IQR) | 4.4 (3.5–5.1); n=383 |
| CDAI score, median (IQR) | 22.0 (15.0–30.0); n=411 |
| VAS pain score, median (IQR) | 60.0 (43.0–75.0); n=183 |
| RA disease duration, median (IQR), years | 7.3 (2.9–13.2); n=461 |
| RF and/or ACPA positive, n (%)* | 276 (59.4) |
| Duration of filgotinib treatment, median (IQR), days | 349.0 (175–533) |
| Cardiovascular risk factors/comorbidities of interest, n (%) | |
| Age ≥ 65 years or with ≥ 1 cardiovascular risk factor (including ever smoked) | 354 (76.1) |
| Smoking status [†] | |
| Former smoker | 75 (16.1) |
| Current smoker | 112 (24.1) |
| Family history of myocardial infarction | 27 (5.8) |
| Medical history of/comorbidities: | |
| Hypertension | 182 (39.1) |
| Dyslipidemia | 55 (11.8) |
| Diabetes | 42 (9.0) |
| Cardiovascular disease | 25 (5.4) |
| Peripheral vascular disease | 16 (3.4) |
| Ischemic CNS vascular disorder | 10 (2.2) |
| Work status, n (%)[‡] | |

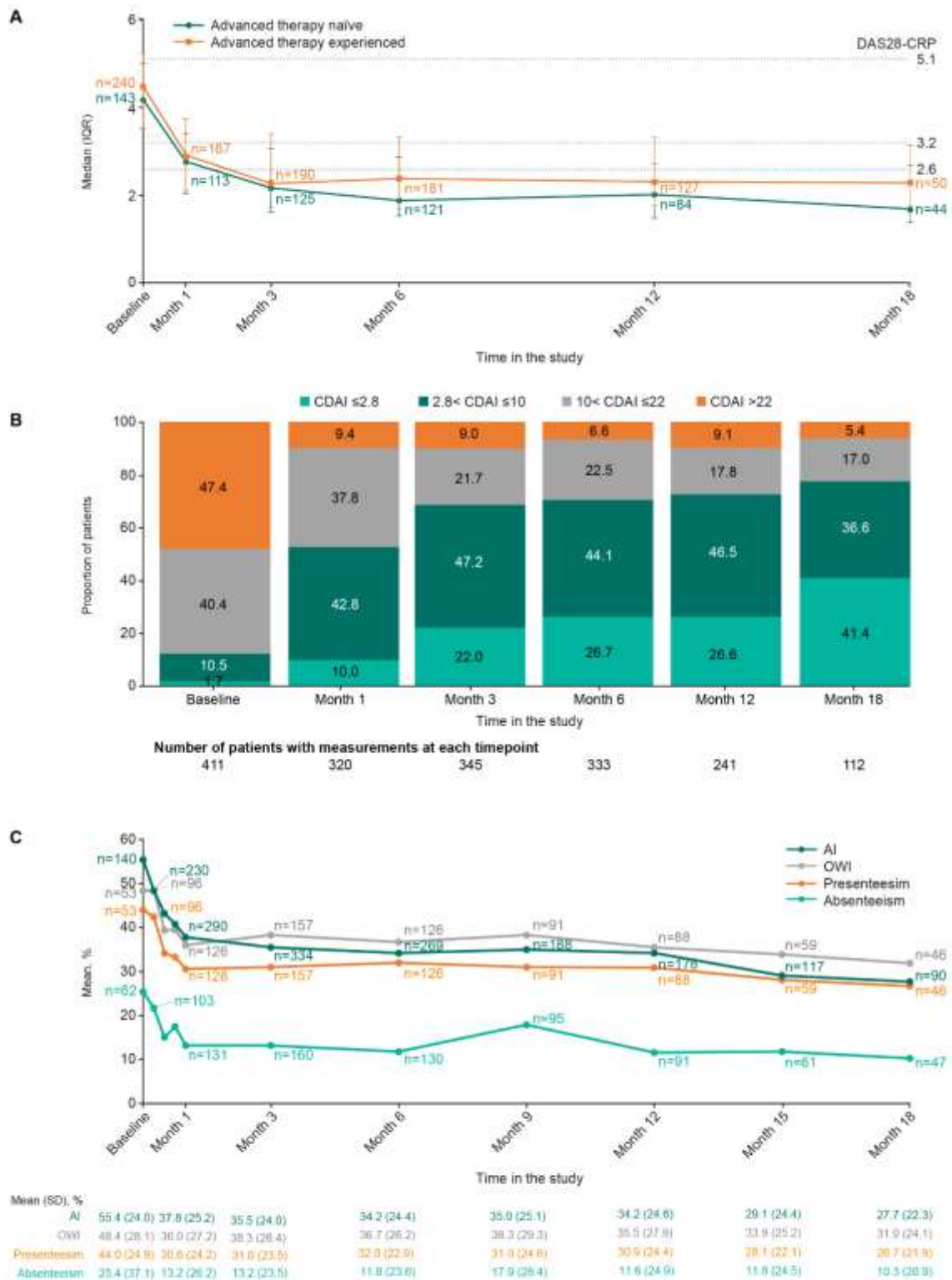
| | |
|---|------------|
| Employed full-time | 196 (42.2) |
| Employed part-time | 66 (14.2) |
| Unemployed | 26 (5.6) |
| Retired | 150 (32.3) |
| None of the above | 19 (4.1) |
| Study treatment, n (%) | |
| Filgotinib monotherapy | 294 (63.2) |
| With glucocorticoids | 123 (26.5) |
| Filgotinib in combination with methotrexate | 161 (34.6) |
| With glucocorticoids | 88 (18.9) |
| Filgotinib in combination with other csDMARDs | 9 (1.9) |
| With glucocorticoids | 4 (0.9) |
| Filgotinib in combination with bDMARDs | 2 (0.4) |
| Filgotinib dose, n (%) | |
| 200 mg | 420 (90.3) |
| 100 mg | 45 (9.7) |

*RF data, ACPA data or both were missing for 194 patients. †Nonsmoker, n=205 (44.1%); missing data, n=73 (15.7%). ‡Data were missing for 8 patients.

ACPA, anti-citrullinated protein antibody; b/csDMARD, biologic/conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug; CDAI, Clinical Disease Activity Index; CNS, central nervous system; DAS28-CRP, Disease Activity Score in 28 joints using C-reactive protein; IQR, interquartile range; RA, rheumatoid arthritis;

RF, rheumatoid factor; SJC, swollen joint count; TJC, tender joint count; VAS, visual analog scale.

Figure. Median (IQR) DAS28-CRP over time (A), CDAI categories over time (B) and changes in work productivity and activity impairment over time (C)



Absenteeism (percent work time missed due to health) is calculated for those who are currently employed. Presenteeism (percent impairment while working due to health) is calculated for those who are currently employed and actually worked in the past 7 days. Percent OWI is calculated for those who are currently employed. Percent AI is calculated for all respondents.

AI, activity impairment; CDAI, Clinical Disease Activity Index; DAS28-CRP, Disease Activity Score in 28 joints using C-reactive protein; IQR, interquartile range; OWI, overall work impairment; SD, standard deviation.

Acknowledgments:

We thank the physicians and patients who participated in this study.

The study was funded by Galapagos NV (Mechelen, Belgium). Medical writing support was provided by Debbie Sherwood, BSc, CMPP (Aspire Scientific, Bollington, UK), and funded by Alfasigma SpA. Publication coordination was provided by Jo-Ann Elicia West, MSc (SARL KerWestPen Consulting, Cartigny l'Épinay, France), and funded by Alfasigma SpA.

Disclosures:

IA has received consulting fees from Amgen, Boehringer Ingelheim, Chugai, Galapagos, Lilly, Novartis, Pfizer, Sobi, Takeda and UCB; has lectured for AbbVie, Chugai, Gilead, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer and UCB; and has received research funding from Lilly.

LB has received fees for consultancy and lectures or study activities, or reimbursement for travel expenses/conference fees, from AbbVie, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Galapagos, GSK, Janssen-Cilag, Lilly, Novartis, Roche and UCB.

TK is a shareholder in Novo Nordisk.

OB is a consultant employee of Alfasigma.

TPAD provides consulting services to Alfasigma and has received consultancy fees from Biogen, Daiichi Sankyo, Galapagos and Gilead.

MR is an employee of Alfasigma.

MS has received fees for consultancy and lectures or study activities, or reimbursement for travel expenses/conference fees, from AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Boehringer Ingelheim, Celltrion, Galapagos, Hexal, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis and UCB.

GRB has received consultancy fees and speaker fees from AbbVie, BMS, Lilly, Galapagos, MSD and Pfizer.

RA.04

Characteristics, treatment patterns, effectiveness, and discontinuation rates of rheumatoid arthritis patients treated with baricitinib or other advanced therapies in Germany (RA-BE-REAL Study)

Rieke H. E. Alten¹, Gerd-Rudiger Burmester², Silke Zinke³, Maren Sieburg⁴, Kathrin Riegel⁵, Angela Kill⁵, Jens Gerwien⁵, Samuel Ogwu⁵, Klaus Krüger⁶

¹Schlosspark Klinik, Department of Internal Medicine and Rheumatology, Berlin, Germany

²Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, , Berlin, Germany

³Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Berlin, Germany

⁴Rheumatologische Facharztpraxis, Magdeburg, Germany

⁵Eli Lilly and Company Ltd, Indianapolis, United States

⁶Rheumatologisches Praxiszentrum, Munich, Germany

Einleitung:

Baricitinib (BARI) is a Janus kinase (JAK1/2) inhibitor approved for the treatment of adults with moderate-to-severe rheumatoid arthritis (RA). RA-BE-REAL is a prospective, multinational, observational study, evaluating time until discontinuation following either BARI, biologic disease-modifying antirheumatic drugs ((b)DMARDs) or any other targeted synthetic (ts) DMARDs treatment.

Zielsetzung:

To characterize the characteristics, treatment patterns, effectiveness, and discontinuation rates of patients with RA from German hospitals participating in RA-BE-REAL study at 24-months.

Methoden:

Two patient cohorts were evaluated: initiated treatment with BARI (cohort A), or any other b/tsDMARDs (cohort B). Disease activity was assessed by clinical disease activity index (CDAI), physician function by Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) and pain by Visual Analogue Scale (VAS). Descriptive analysis was employed. Time to discontinuation and discontinuation rates were estimated descriptively.

Ergebnisse:

This analysis involved 422 (cohort A; N=240 and cohort B; N=182) RA patients. At baseline mean age and percentage of females was similar across cohorts. Cohort A mean disease duration (standard

deviation) of 8.4 (7.2) years was longer than in cohort B 7.7 (9.2). At baseline CDAI, HAQ-DI and pain VAS were similar across cohorts. More patients in cohort A (47.9%) were previously treated with b/tsDMARDs than in cohort B (33.0%). 10.0% of patients from cohort A and 12.6% in cohort B received >2 b/tsDMARDs. Monotherapy was more frequent in cohort A patients (61.3% vs 45.6%). At 24-months, 46.9% (cohort A) vs. 50.4% (cohort B) of the patients achieved low disease activity (CDAI <10) and 25.0% vs 20.2% achieved remission (CDAI ≤2.8), respectively. Fewer patients in cohort A discontinued treatment at 24-months - 50 (20.8%) and 72 (39.6%) patients from cohorts A and B respectively. The most common reasons for discontinuation were primary non-response (cohort A; n=11 (4.6%) and cohort B; n=26 (14.3%)) and secondary loss of response (cohort A; n=14 (5.8%) and cohort B; n=21 (11.5%)).

Schlussfolgerung:

Despite patients receiving BARI (cohort A) being older, with longer disease duration and more frequent use of b/tsDMARDs, fewer discontinuations were observed than in cohort B at 24-months.

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of German RA patients included in the RA-BE-REAL study at baseline.

| | | Cohort A Baricitinib (n=240) | Cohort B b/tsDMARD (n=182) | Overall (n=422) |
|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Age (years) | Mean (SD) | 59.5 (13.3) | 57.2 (14.4) | 58.5 (13.8) |
| Female, n (%) | | 188 (78.3) | 131 (72.0) | 319 (75.6) |
| BMI (kg/m ²), mean (SD) | | 26.8 (5.6) | 27.3 (6.5) | 27.0 (6.0) |
| Smoking, n (%) | Current | 51 (21.3) | 25 (13.7) | 76 (18.0) |
| | Former | 36 (15.0) | 31 (17.0) | 67 (15.9) |
| | Never | 153 (63.8) | 126 (69.2) | 279 (66.1) |
| Clinical characteristics, mean (SD) | CDAI score | 20.8 (10.7) | 22.5 (11.8) | 21.6 (11.2) |
| | Swollen joint count (SJC) score | 4.0 (4.0) | 4.3 (4.6) | 4.1 (4.3) |
| | Tender joint count (TJC) score | 5.8 (5.7) | 6.7 (6.4) | 6.2 (6.0) |
| | Pain VAS | 54.9 (24.0) | 53.8 (25.0) | 54.4 (24.4) |
| | HAQ-DI | 1.2 (0.7) | 1.2 (0.7) | 1.2 (0.7) |
| Family history of RA, n (%) | | 41 (17.1) | 34 (18.7) | 75 (17.8) |
| Duration of RA, years | | 8.4 (7.2) | 7.7 (9.2) | 8.1 (8.2) |
| Previous RA treatment, n (%) | b/tsDMARDs-naive | 125 (52.1) | 122 (67.0) | 247 (58.5) |
| | Any b/tsDMARD | 115 (47.9) | 60 (33.0) | 175 (41.5) |
| No. of previous b/tsDMARDs, n (%) | 1 | 35 (14.6) | 18 (9.9) | 53 (12.6) |
| | 2 | 56 (23.3) | 19 (10.4) | 75 (17.8) |
| | >2 | 24 (10.0) | 23 (12.6) | 47 (11.1) |
| Monotherapy, n(%) | | 147 (61.3) | 83 (45.6) | 230 (54.5) |
| Oral glucocorticoids for RA, n (%) | | 97 (40.4) | 92 (50.5) | 233 (55.2) |

Table 2. Discontinuation rates and reasons for discontinuation of German RA patients included in the RA-BE-REAL study at 24 months.

| | | Cohort A Baricitinib (n=240) | Cohort B b/tsDMARD (n=182) | Overall (n=422) |
|------------------------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Number of discontinuations, n (%) | | 50 (20.8) | 72 (39.6) | 122 (28.9) |
| Time to discontinuation, mean (SD) | | 9.0 (7.3) | 7.3 (6.5) | 8.0 (6.7) |
| Reasons for discontinuation, n (%) | Primary non-response | 11 (4.6) | 26 (14.3) | 37 (8.8) |
| | Secondary loss of response | 14 (5.8) | 21 (11.5) | 35 (8.3) |
| | Adverse events | 14 (5.8) | 6 (3.3) | 20 (4.7) |

Offenlegungserklärung:

Rieke Alten reports consulting fees from: Abbvie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Mylan/Viatris, Novartis, Pfizer, Roche, USB, payment/honoraria from: bbvie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Mylan/Viatris, Novartis, Pfizer, Roche, USB and support for attending meetings/travel from: Abbvie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Mylan/Viatris, Novartis, Pfizer, Roche, USB. **Gerd-Rudiger Burmester** reports support for medical writing from Lilly; consulting fees from: Abbvie, Lilly, Pfizer, Galapagos and payment/honoraria from: Abbvie, Lilly and Galapagos. **Silke Zinke** payments/fees: Abbvie, Astra-Zeneca, Galapagos, GSK, Janssen, Lilly, Novartis, UCB. **Maren Sieburg** reports payment/fees from: AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Boehringer Ingelheim, Celltrion, Galapagos, Hexal, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, UCB. **Katrin Riegel, Angela Kill, Jen Gerwien and Samuel Ogwu** are employees and minor shareholders of Eli Lilly and Company. **Klaus Krüger** reports consulting fees paid to him from Lilly; payment/honoraria for speaking from Lilly.

Baricitinib bei Rheumatoider Arthritis: Langzeit-Ergebnisse und Sicherheitsprofil aus Patientendatenanalysen

Sara Bayat^{1,2}, Koray Tascilar^{1,2}, Giulia Corte^{1,2}, Filippo Fagni^{1,2}, Fabian Hartmann^{1,2}, Anna-Maria Liphardt^{1,2}, Georg Schett^{1,2}

¹Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg and Universitätsklinikum Erlangen, Department of Internal Medicine 3- Rheumatology and Immunology, Erlangen, Germany, Erlangen, Germany

²Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg and Universitätsklinikum Erlangen, Deutsches Zentrum Immuntherapie, Erlangen, Germany, Erlangen, Germany

Einleitung:

Januskinase-Inhibitoren (JAKi) wie Baricitinib (BARI) werden bei rheumatoider Arthritis (RA) als Monotherapie oder in Kombination mit konventionellen DMARDs (csDMARDs) eingesetzt. Während klinische Studien eine spezifische Gruppe von RA-Patienten untersuchen¹, ist die klinische Anwendung von BARI breiter gefächert, was zu möglichen Unterschieden im Sicherheitsprofil führen kann. Daher ist eine Analyse von Langzeitkohorten erforderlich, um das Sicherheitsprofil von BARI in der klinischen Praxis zu verstehen. Unser Ziel war es, die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von BARI als Monotherapie (MONO) oder Kombinationstherapie (COMBO) in einer offenen Kohorte von RA-Patienten zu untersuchen, die unzureichend auf vorherige Therapien angesprochen hatten.

Methoden:

Von 2017 bis 2023 wurden Patienten mit RA, die die ACR/EULAR-Klassifikationskriterien von 2010 erfüllten und für eine Behandlung mit BARI innerhalb der zugelassenen Indikationen qualifiziert waren, in eine prospektive monozentrische Kohorte aufgenommen, nach Einholung ihrer informierten Einwilligung (genehmigt durch die Ethikkommission 19_18 B). Dabei wurden demografische Daten, Begleiterkrankungen, Krankheitsgeschichte sowie Krankheitsaktivitätsparameter wie Anzahl der druckschmerzhaften und geschwollenen Gelenke (TJC/SJC), Composite-Score und von Patienten berichtete Ergebnismaße sowie Medikation systematisch bei Studienbeginn und alle drei Monate bis zum letzten dokumentierten Besuch erfasst. Der letzte dokumentierte Besuch entsprach entweder dem letzten Besuch des Patienten oder dem Datum der Behandlungseinstellung. Gründe für die Beendigung der BARI-Therapie wurden festgehalten. Zur Bewertung der klinischen Wirksamkeit wurden DAS28-ESR-Score bis zum Monat 72 dokumentiert und die mittleren DAS28-ESR-Scores über die Zeit mithilfe linearer gemischter Effektmodelle geschätzt, wobei Zeit-Gruppen-Interaktionen berücksichtigt wurden. Die BARI-Überlebensdauer und die Wahrscheinlichkeit der Remission wurden über die Zeit mithilfe der Kaplan-Meier-Methode berechnet.

Ergebnisse:

Bis August 2023 wurden insgesamt 219 Patienten, davon 157 Frauen und 62 Männer, die eine BARI-Therapie erhielten, analysiert. Unter ihnen erhielten 54 Patienten eine Kombination aus BARI und Methotrexat (MTX), während 165 Patienten eine Monotherapie mit BARI durchliefen. Der mittlere DAS28 ESR zu Beginn der Studie betrug 4,0 (1,1), und die Ausgangsmerkmale sowie die Krankheitsaktivität waren zwischen den MONO- und COMBO-Gruppen statistisch vergleichbar (Tabelle1). Die Analyse des Medikamentenüberlebens bis zu 72 Monaten zeigte ähnliche Ergebnisse zwischen beiden Gruppen (Abb A, $p=0,82$), mit einer Gesamtmedianüberlebensdauer von 36 Monaten. Beachtlich ist, dass 72 Patienten (33 %) mindestens einmal die Remissionskriterien der Boolean 3-Variablen-Kriterien erreichten, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen (Abb B). Die Krankheitsaktivität blieb nach 6 Monaten Behandlungsbeginn im Bereich niedriger Aktivität, wobei beide Gruppen einen ähnlichen Verlauf aufwiesen (Abb C). Im Verlauf der Studie wurde die Behandlung bei 24 Patienten (10,95 %) aufgrund von unerwünschten Ereignissen abgebrochen. Dabei kam es bei vier Patienten zu einem Abbruch aufgrund von Thromboseereignissen, wobei jeder unterschiedliche Risikofaktor aufwies. Es wurden keine neuen Fälle von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD) oder Krebserkrankungen beobachtet.

Schlussfolgerung:

In der Routinepraxis zeigt sich, dass BARI sowohl als Monotherapie als auch in Kombinationstherapie wirksam ist und insgesamt hohe Medikamenten Persistenzraten aufweist. Thrombosen traten bei Patienten mit zugrunde liegenden kardiovaskulären Risikofaktoren auf. Es wurden keine neuen Sicherheitsprobleme während dieses Beobachtungszeitraums festgestellt.

Quellenangaben:

1 Caporali, R., et al., Efficacy Of Baricitinib in Patients With Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis Up to 6.5 Years Of Treatment: Results Of A Long-Term Study. *Rheumatology (Oxford)*, 2024.

Offenlegungserklärung

Die Studie wurde teilweise durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft ((DFG, German Research Foundation) – SFB 1483 – Project-ID 442419336, EmpkinS.) finanziert, wobei die Analyse teilweise von Eli Lilly unterstützt wurde. Es wurden keine Interessenkonflikte offengelegt.

Tabelle 1: Die Ausgangsmerkmale werden für alle Patienten sowie für die MONO- und COMBO-Gruppe dargestellt. Statistisch ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

| Tabelle 1 | | | Gruppe | |
|------------------------------------|-----------------|-------------|-------------|--------------|
| | | | COMBO | MONO |
| | | Insgesamt | | |
| N (%) | | 219 (100%) | 54 (24,65%) | 165 (75,34) |
| Geschlecht | F: N (%) | 157(71,68%) | 32 (59,25%) | 125 (75,75%) |
| | M: N (%) | 62 (28,31%) | 22 (40,74%) | 40 (24,24%) |
| Alter (J) | Mittelwert (SD) | 59.8 (12.6) | 58.1 (12.4) | 60.4 (12.7) |
| Krankheitsdauer | Mittelwert (SD) | 8.8 (10.0) | 8.7 (10.2) | 8.9 (9.9) |
| SDAI | Mittelwert (SD) | 20.0 (9.8) | 22.4 (9.7) | 19.3 (9.9) |
| Rauchen | Mittelwert (SD) | 34.2 (41.7) | 30.0 (21.5) | 35.2 (45.6) |
| FACIT_score | Mittelwert (SD) | 31.0 (12.0) | 32.0 (11.2) | 30.7 (12.4) |
| HAQ DI | Mittelwert (SD) | 1.1 (0.6) | 1.1 (0.6) | 1.1 (0.7) |
| RAID | Mittelwert (SD) | 4.7 (2.2) | 4.7 (2.0) | 4.7 (2.2) |
| Morgensteifigkeit (min) | Mittelwert (SD) | 46.8 (52.2) | 61.8 (64.2) | 40.9 (45.9) |
| btsDMARDs naiv | N (%) | 83 (37,89%) | 35 (64,81) | 48 (29,09 %) |
| 1-2 bDMARDs versager | N (%) | 98 (44,74%) | 36 (66,66%) | 62 (37,57 %) |
| >2 bDMARDs versager | N (%) | 49 (22,37%) | 15 (27,77%) | 34 (20,60 %) |
| Chronische Nierenerkrankung | N (%) | 5 (2,2) | 0 (0,0) | 5 (3,03) |
| Herz-Kreislauf-Erkrankung | N (%) | 4 (1,82) | 1 (1,85) | 3 (1,81) |
| Diabetes mellitus Typ 2 | N (%) | 16 (7,3) | 3 (5,55) | 13 (7,87) |
| Arterielle Hypertonie | N (%) | 79 (36,07) | 20 (37,03) | 59 (35,75) |

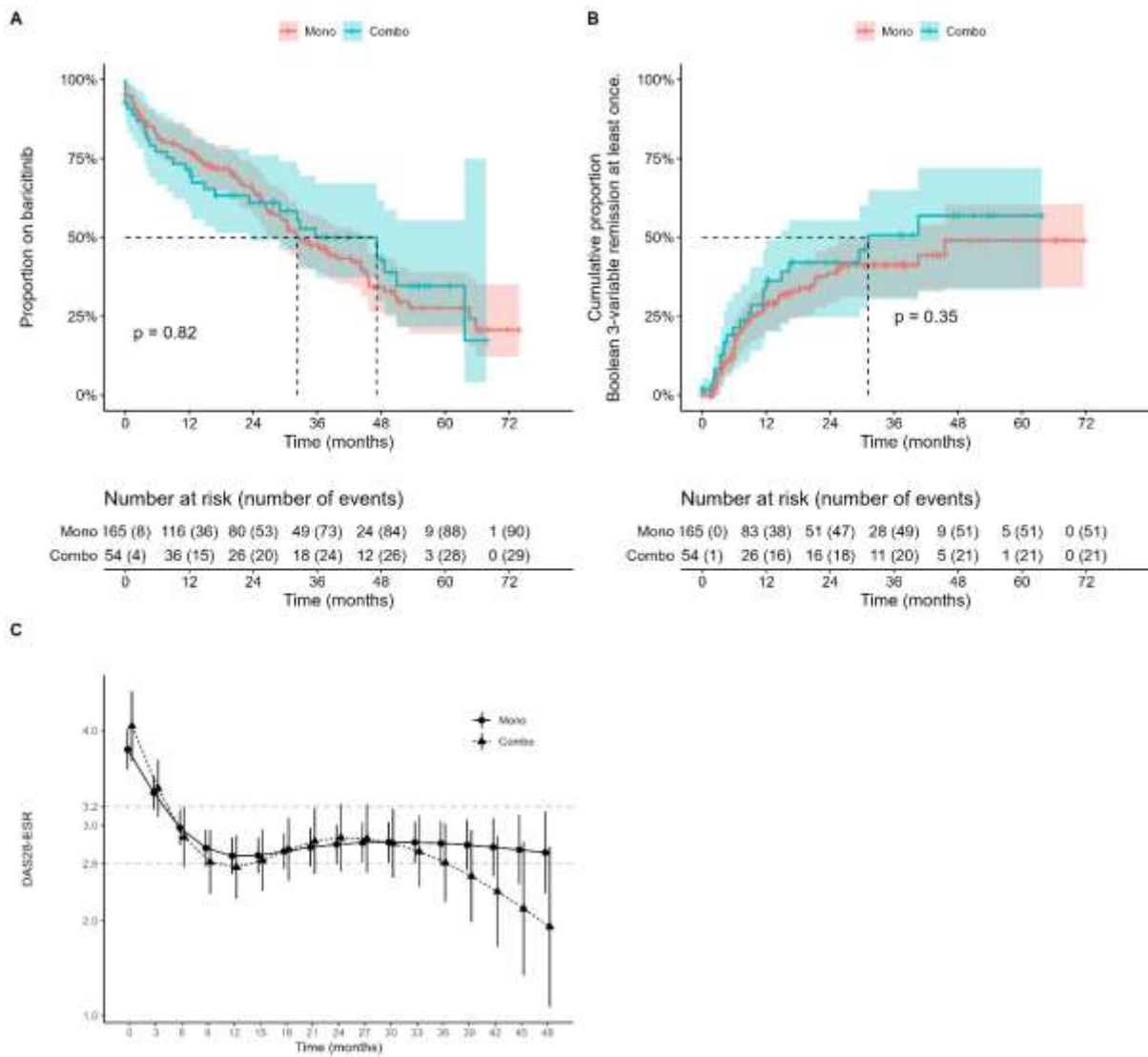


Abbildung: (A) Überlebensdauer von Baricitinib, (B) kumulative Proportion der Teilnehmer, die mindestens einmal eine Remission nach den Boolean-3-Variablen-Kriterien erreicht haben, (C) durchschnittliche DAS-28-Werte im Laufe der Zeit.

Identifying differential predictive biomarkers for anti-interleukin-6 receptor and anti-tumor necrosis factor- α in active rheumatoid arthritis: MONARCH biomarker analyses

Inoncent Agueusop¹, Daniel Margerie², Anne Remaury³, Raphaël Brard¹, Francesca Frau², Emilie Gerard⁴, Gilbert Thill³, Veeranagouda Yaligara³, Michel Didier³, Markus Kohlmann⁵, Matthias Herrmann⁶, Nadine Biesemann⁶

¹Sanofi R&D, Biostatistics and Programming, Frankfurt am Main, Germany

²Sanofi R&D, Digital and Data Science, Frankfurt am Main, Germany

³Sanofi R&D, Translational Sciences, Chilly-Mazarin, France

⁴Sanofi, RCTs and Post hoc Analyses Team, Gentilly, France

⁵Sanofi R&D, Early Clinical Development Therapeutic Area Immunology and Inflammation, Frankfurt am Main, Germany

⁶Sanofi R&D, Immunology and Inflammation Therapeutic Area, Type 1/17 Immunology Cluster, Frankfurt am Main, Germany

Introduction:

The identification of predictive and pharmacodynamic biomarkers to treatment response is of utmost importance to improve clinical and economic outcomes in patients with active rheumatoid arthritis (RA).¹ Here, we identified blood-based predictive and pharmacodynamic biomarkers at different time points in patients with active RA treated with sarilumab (an anti-interleukin-6 receptor [anti-IL-6R]) or adalimumab (anti-tumour necrosis factor- α [anti-TNF- α]).

Methods:

Blood samples from the MONARCH trial (NCT02332590) that evaluated safety and efficacy of anti-IL-6R vs anti-TNF- α monotherapies in patients with RA who were intolerant/ inadequate responders to methotrexate were utilized in this study.² Predictive biomarkers to anti-IL-6R and anti-TNF- α treatments at baseline (before treatment initiation), and post-treatment Week 2 and pharmacodynamic biomarkers at post-treatment Week 2 and Week 24 were identified in serum (n=804 samples from 268 patients) using inflammation and cardiovascular-III multiplexed panels provided by Olink Proteomics. A Random Forest regression was performed to identify the relative importance of biomarkers in predicting treatment response while pharmacodynamic biomarkers were identified using a linear model (analysis of covariance). Change in gene expression levels in peripheral blood (n=522 samples from 261 patients) and different pathways deregulated by each treatment were assessed at Week 2 using RNA sequencing.

Results:

We focused on relative prediction as absolute prediction performance of biomarkers to predict treatment response was limited. Despite this limitation, serum biomarkers most predictive to anti-IL-6R response were different from those of anti-TNF- α at different timepoints. Biomarkers predicting anti-IL-6R treatment response were correlated with innate immune activation and synovial inflammation, whereas biomarkers for anti-TNF- α response were mainly T-cell and neutrophil-related. Further, pharmacodynamic biomarkers for anti-IL-6R and anti-TNF- α were also not similar. RNA sequencing analysis confirmed that deregulated genes and pathways were different for both treatments.

Conclusion:

The unbiased analysis of serum proteins in this study demonstrated a trend in difference in blood-based predictive biomarkers for anti-IL-6R and anti-TNF- α treatment response at different timepoints. Moreover, there were significant differences in pharmacodynamic biomarkers between two treatments. However, further studies with larger sample size are needed to confirm the findings. Results of this study support the concept of existence of different endotypes to different therapeutic classes in RA.

References:

1. Chen SF, et al. Clin Proteomics 2023:22.
2. Burmester GR, et al. Ann Rheum Dis 2017:840-7.

Disclosure statement:

Disclosure

IA, DM, AR, FF, EG, GT, MD, MK, MH, and NB are the employees of Sanofi and may hold stock and/or stock options in the company. VY and RB were the employees of Sanofi at the time of study conduct.

Acknowledgement

Medical writing assistance was provided by Arohi Sarang, M.Pharm. of Sanofi.

Funding

This study was funded by Sanofi.

Development and Performance of a DNA Methylation Based Diagnostic Precision Biomarker for Rheumatoid Arthritis

Karl Trygve Kalleberg¹, Espen Riskedal¹, Arne Sjøraas¹, Maria Dahl Mjaavaten², Grethe-Elisabeth Stenvik², Joseph Sexton², Guro Løvik Goll², Silje Watterdal Syversen², Per Hoffmann³, Sanjanaa Nagarajan⁴, Kit Yeng Wong⁴, Florian Boehl⁵, Siri Lillegraven², Espen Haavardsholm²

¹Age Labs AS, Oslo

²Diakonhjemmet Hospital, Rheumatology. Center for treatment of Rheumatic and Musculoskeletal Diseases (REMEDY), Oslo, Norway

³Life & Brain GmbH, Bonn, Germany

⁴Evonik (SEA) Pte Ltd, Asia Research Hub, Singapore, Singapore

⁵Evonik Operations GmbH, Research, Development & Innovation, Hanau-Wolfgang, Germany

Einleitung:

Diagnostic delay for seronegative rheumatoid arthritis (RA) is a major clinical problem. To this end, a software algorithm (“EarlyRA”) that utilises epigenetic patterns in patients’ blood for early detection of both seropositive and seronegative RA has been developed. The first version of “EarlyRA” was developed using whole-blood DNA-methylation (DNAm) profiles from 1362 treatment-naïve RA patients, healthy controls, and controls with relevant diseases including unspecified arthritis. It demonstrated a sensitivity of 0.90 and specificity of 0.88 for RA (1). Importantly the sensitivity and specificity were similar in both seronegative and seropositive RA.

The objective of the present study was to develop a custom DNAm array to improve cost-efficiency and turn-around time and to validate the array against the original EarlyRA algorithm (1).

Methoden:

A custom DNAm array was designed (Evonik Operations GmbH) and produced (Illumina Inc). DNAm (beta) values from 0 to 1, reflecting the methylation percentage, were measured from the same human whole blood sample standard on the custom array and compared between two independent laboratories; one in Singapore (Evonik SEA Pte Ltd) and one in Germany (Life & Brain GmbH). The EarlyRA algorithm was then adapted to the new array and verified using 24 previously analysed samples from the original EarlyRA validation (10 RA samples (anonymised), 4 non-RA samples (anonymised), 10 samples from healthy controls).

Ergebnisse:

The correlation of DNAm beta values from the custom array between the two laboratories was robust even for input DNA amounts as low as 250 ng (Table 1, Figure 1). The EarlyRA algorithm also correctly classified 24 samples analysed with the custom microarray (Fig. 2).

Table 1. The average correlation of triplicate runs between two laboratories for the DNA methylation percentage of the genomic locations on the custom array at three distinct input DNA amounts.

| Input DNA amount | The average R-squared for the correlation between laboratories |
|------------------|--|
| 250 ng | 0.9884 |
| 500 ng | 0.9950 |
| 1000 ng | 0.9952 |

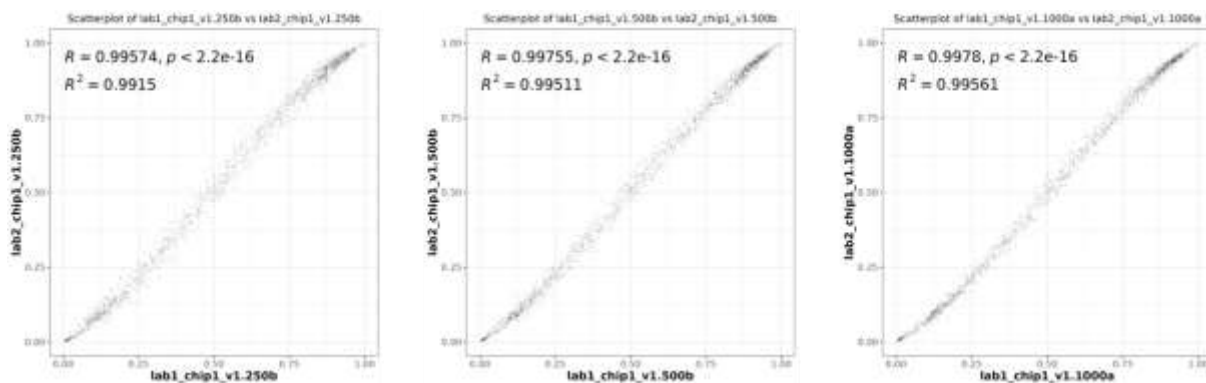


Figure 1. Example plots of the correlation between the same DNA sample analysed at two independent laboratories at three distinct DNA input amounts. The correlation is higher for genomic locations with very high or very low DNAm levels, while slightly less accurate for DNAm levels around 50%, specifically at lower DNA input levels.

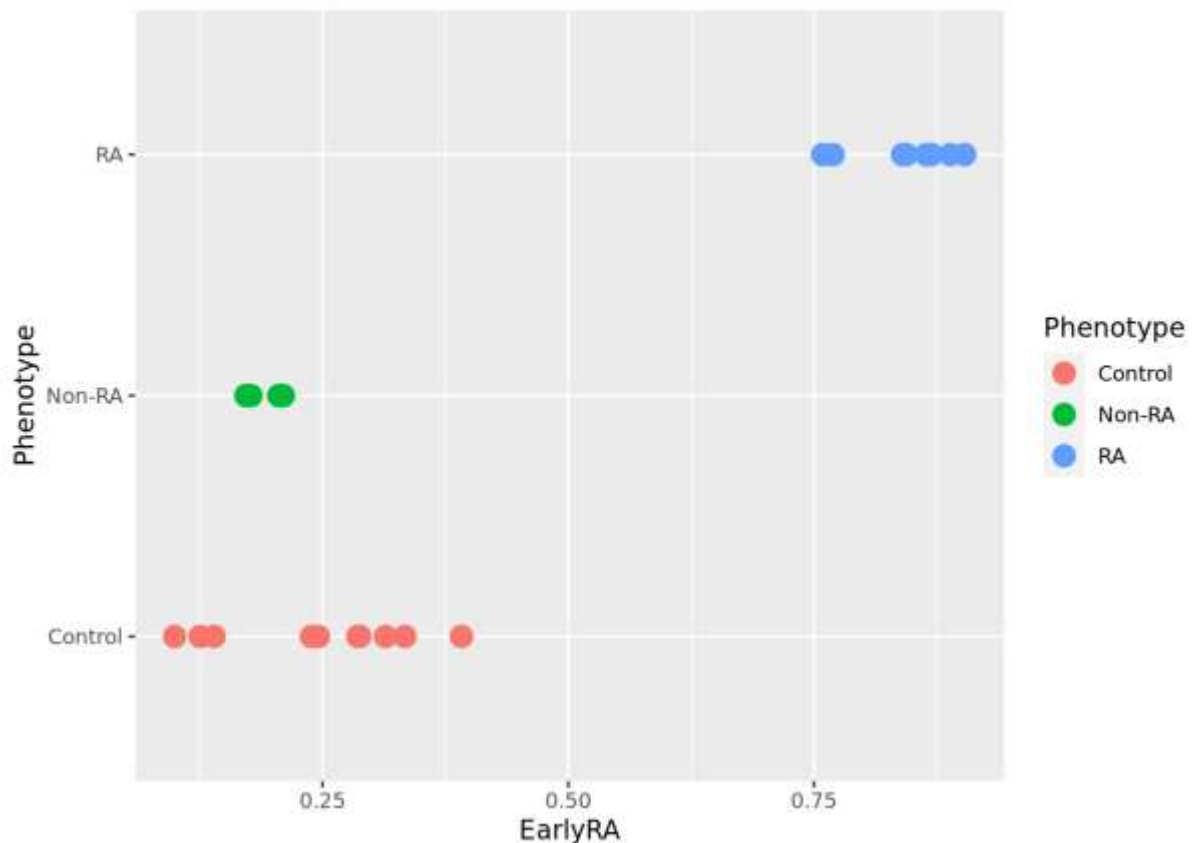


Figure 2. EarlyRA adapted to the custom array successfully separates rheumatoid arthritis (RA) samples from non-rheumatoid arthritis (non-RA) and control samples (healthy). A higher score (0-1) indicates a higher likelihood of RA. N=7 for RA (4 seropositives and 3 seronegatives, three were additionally run in duplicates for 10 runs total), N=4 for non-RA. In total ten healthy control samples were run (Controls).

Schlussfolgerung:

We have previously reported that EarlyRA accurately discriminates between seronegative and seropositive RA from other arthritides and healthy controls. We now demonstrate that EarlyRA can reliably utilise data generated from a newly developed custom array, improving accessibility and reliability for adoption by clinical laboratories.

Quellenangaben:

1. Riskedal E, et. al, Development and Performance of a Diagnostic Precision Biomarker for Seronegative Rheumatoid Arthritis Based on DNA Methylation in Blood. Oral presentation, ACR Convergence 2022. Abstract number: 0531.

Offenlegungserklärung:

Karl Trygve Kalleberg, Espen Riskedal, and Arne Søråas are shareholders of Age Labs AS, the company developing the EarlyRA test.

Sanjanaa Nagarajan and Kit Yeng Wong are employees of Evonik (SEA) Pte Ltd. and Florian Boehl is an employee of Evonik Operations GmbH all of whom are designing and developing custom microarrays. Per Hoffman is employee of Life & Brain GmbH a service provider processing the custom microarray.

Benefit - Risk Analysis of Upadacitinib Versus Adalimumab in Patients With Rheumatoid Arthritis and Higher or Lower Risk of Cardiovascular Disease

Gerd Burmester¹, Eduardo Mysler², Peter C. Taylor³, Lars Erik Kristensen⁴, Stephen Hall⁵, Bettina Wick-Urban⁶, Andrew Garrison⁶, Tianming Gao⁶, Nasser Khan⁶, Sander Strengholt⁶, Roy Fleischmann⁷

¹Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité-Universitätsmedizin Berlin,, Berlin, Germany

²Organización Medica de Investigación, Buenos Aires, Argentina

³Botnar Research Centre, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, University of Oxford, Oxford, Vereinigtes Königreich

⁴The Parker Institute, University of Copenhagen and Bispebjerg University Hospital, Copenhagen, Denmark

⁵Emeritus Research and Monash University, Rheumatology, , Melbourne, Victoria, Australia

⁶AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, United States

⁷University of Texas Southwestern Medical Center, Metroplex Clinical Research Center, Dallas, Texas, United States

Einleitung:

Integrated benefit-risk-profile analysis of upadacitinib (UPA) across the SELECTRA program demonstrated a favorable benefit-risk-profile of UPA.¹ However, there is a need to better understand the benefits-risks of UPA in patients at risk of cardiovascular (CV) disease.

Methoden:

Data are from the SELECT-COMPARE phase 3 study, where patients received UPA 15mg, placebo (PBO), or adalimumab (ADA) 40mg; all on background MTX. Within the first 26 weeks (wks), patients with an insufficient response were switched from PBO to UPA, UPA to ADA, or ADA to UPA; all patients still on PBO at wk26 were switched to UPA. CV risk factors used to identify high-risk patients included prior history of CV-event, hypertension, diabetes mellitus, current/ former smoker, age ≥ 65 yrs, elevated baseline LDL-C, and lowered baseline HDL-C. Safety data are reported as the differences in exposure-adjusted event rates per 100 patient-years (PY) ; efficacy data are reported as differences between proportion of patients achieving efficacy outcomes (non-responder imputation) In patients achieving DAS28(CRP) < 2.6 by wk26, Kaplan-Meier-method was used to analyze the time from wk26 visit to loss of response.

Ergebnisse:

211 patients were identified in the lower-risk (UPA, n=129; ADA, n=82) and 767 patients in the higher-risk group (UPA, n=522; ADA, n=245). Rates of most AEs of interest were similar between UPA and ADA in either group (**Fig 1**). Consistent with previous reports, higher rates of herpes zoster (HZ) were observed with UPA than ADA. Rates of malignancy excluding nonmelanoma skin cancer (NMSC), MACE, and VTE were comparable between UPA and ADA. Across all efficacy endpoints, UPA showed better outcomes compared to ADA (**Fig 2**). At wk26, DAS28(CRP)<2.6 was attained by 21% and 12% more patients with UPA than ADA in the lower- and higher-risk groups, respectively. showed numerically better maintenance of response up to wk264 with UPA vs ADA in the lower-risk (70% vs 55%) and higher-risk (69% vs 59%) groups.

Schlussfolgerung:

In short- and long-term analyses, UPA treatment led to comparable safety risks and better efficacy outcomes relative to ADA regardless of baseline CV risk status, except HZ which was higher with UPA. The benefits were more apparent in younger patients without CV risk factors.

Quellenangaben:

1. Conaghan PG et al. Drug Saf 2021;44:515-30.
2. Smolen JS et al. Ann Rheum Dis 2023;82:3-18.

Offenlegungserklärung:

G Burmester: speaking or consulting fees from AbbVie, BMS, Lilly, Galapagos, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, and UCB.

E Mysler: research grants and consulting fees from AbbVie, Amgen, Astra Zeneca, Novartis, Lilly, Pfizer, Roche, BMS, Sandoz, GSK, Janssen, Sanofi, HiBio, and Alpine Immunology.

P Taylor: research grants from Galapagos and has served as a consultant to AbbVie, Galapagos, Gilead, Lilly, Pfizer, Biogen, Fresenius, GlaxoSmithKline, Janssen, Nordic Pharma, UCB, Acelyrin Inc., and participation on Data Safety Monitoring Boards for Immunovant, Moonlake, Sanofi-Aventis, and Kymab.

L Erik Kristensen: has received fees for speaking and consultancy from Pfizer, AbbVie, Amgen, UCB, Celgene, BMS, Sanofi, Biogen, Forward Pharma, MSD, Novartis, Eli Lilly, and Janssen; received IIT research grants from Novartis, Eli Lilly, Janssen, UCB, and Pfizer; shareholder in Novo Nordisk, Eli Lilly, Merck, Novartis, and UCB.

S Hall: research grants and consultancy fees from AbbVie, BMS, Lilly, Janssen, Pfizer, UCB, and Novartis.

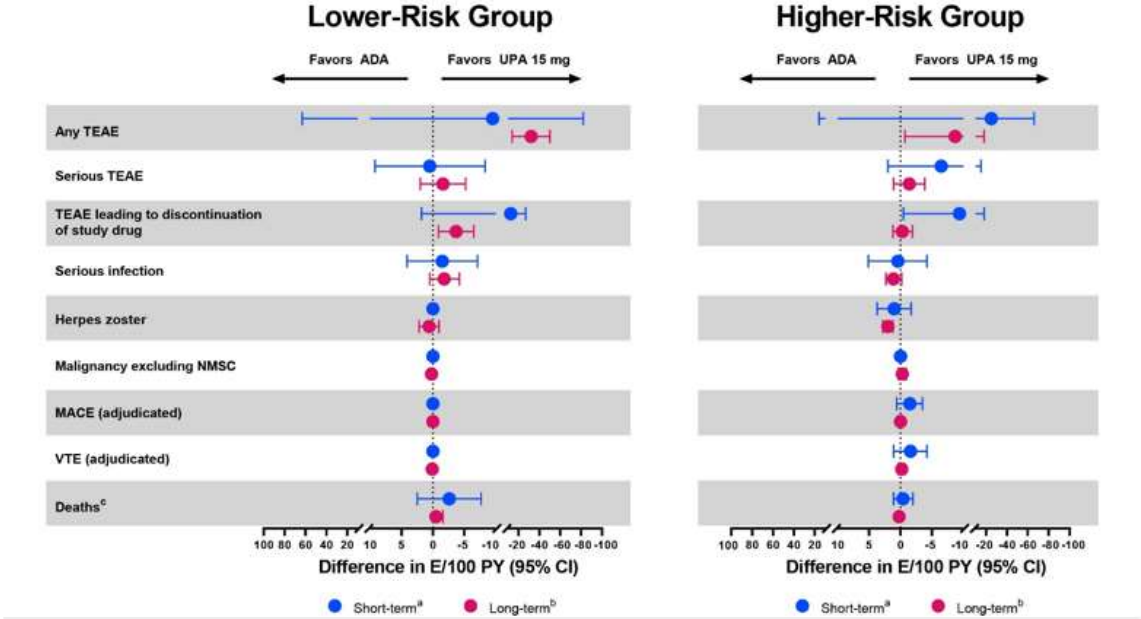
R Fleischmann: research grants and/or consulting fees from AbbVie, Amgen, Arthroci, AstraZeneca, Biogen, BMS, Boehringer-Ingelheim, Cyxone, Dren Bio, Flexion, Galapagos, Galvani, Genentech, Gilead, GSK, Immunovant, ImmuneMed, InventisBio, Janssen, Kinska, Lilly, Monte Rosa, Novartis, Pfizer, Priovant, Recor, Roche, Sanofi-Aventis, and Vyne.

B Wick-Urban, A Garrison, T Gao, N Khan, and S Strengholt: employees of AbbVie and may hold stock or options.

AbbVie and the authors thank the patients, study sites, and investigators who participated in this clinical trial (NCT02629159). AbbVie funded this study 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. Yanna Song of AbbVie provided statistical support. Medical writing support was provided by Matthew Eckwahl, PhD, of AbbVie. This abstract was previously submitted to EULAR 2024, where it is currently under consideration.

Figure 1. Analysis of the Short-term and Long-term Risks of Upadacitinib 15 mg Versus Adalimumab in Patients at Lower and Higher Cardiovascular Risk



ADA, adalimumab; CV, cardiovascular; E, event; IR, inadequate response or intolerance; NMSC, nonmelanoma skin cancer; PY, patient-year; TEAE, treatment-emergent adverse event; UPA, upadacitinib.

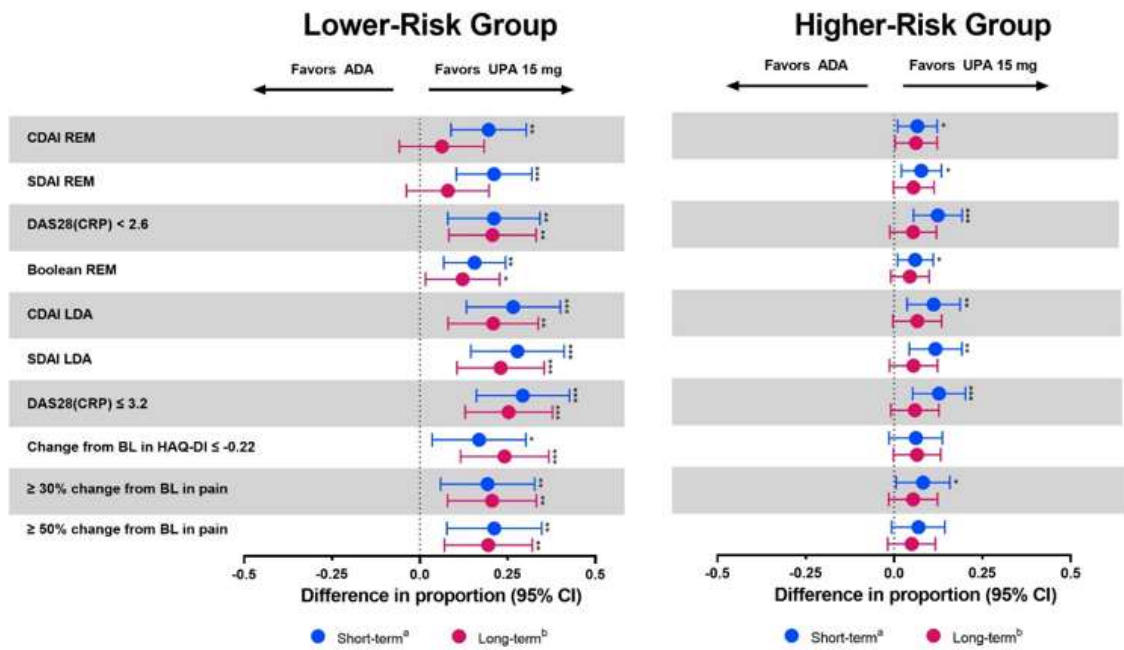
^aShort-term safety was evaluated through week 26.

^bLong-term safety was evaluated through week 264.

^cIncludes treatment-emergent deaths (≤ 30 days after last dose of UPA or ≤ 70 days after last dose of ADA) and non-treatment emergent deaths (> 30 days after last dose of UPA or > 70 days after last dose of ADA).

MTX-IR patients received UPA or ADA, each in combination with background MTX, and were stratified into lower CV risk (< 65 years of age and no CV risk factors) or higher CV risk (≥ 65 years of age and/or ≥ 1 CV risk factor) groups. The safety analysis was performed for adverse events from any UPA 15 mg exposure (including patients who started and remained on UPA as well as the UPA exposure from those rescued from placebo or ADA to UPA) versus adverse events from any ADA 40 mg exposure (including patients who started and remained on ADA as well as the ADA exposure from those rescued from UPA to ADA). The exposure-adjusted event rate (EAER) was used for comparison, accounting for different exposure lengths due to treatment switch and different discontinuation rates between the study drugs. A negative value indicates more favorable safety with UPA than ADA. A positive value indicates more favorable safety with ADA than UPA.

Figure 2. Analysis of the Short-term and Long-term Benefits of Upadacitinib 15 mg Versus Adalimumab in Patients at Lower and Higher Cardiovascular Risk



ADA, adalimumab; BL, baseline; CV, cardiovascular; IR, inadequate response or intolerance; LDA, low disease activity; REM, remission; UPA, upadacitinib.

^aShort term efficacy was assessed at week 26.

^bLong-term efficacy was assessed at week 264.

MTX-IR patients received UPA or ADA, each in combination with background MTX, and were stratified into lower CV risk (<65 years of age and no CV risk factors) or higher CV risk (≥65 years of age and/or CV risk factors) groups. A positive value indicates more favorable efficacy with UPA than ADA. A negative value indicates more favorable efficacy with ADA than UPA.

Comparisons between UPA and ADA were based on the Cochran-Mantel-Haenszel test, adjusting for the stratification factor of prior biologic DMARD use. Nominal * $P \leq .05$, ** $P \leq .01$, *** $P \leq .001$.

Efficacy was analyzed by randomized group, and NRI was applied for missing data. Events occurring after a patient discontinued study drug or switched to a therapy different from the original randomized therapy are considered as non-responder.

Metabolomics in rheumatoid arthritis with versus without disease-modifying antirheumatic drug initiation

Inga Claus¹, Meike Hoffmeister¹, Selina Strathmeyer², Steffen Heelemann², Constantin Remus¹, Werner Dammermann¹, Oliver Ritter¹, Daniel Patschan¹, susann patschan¹

¹Medical School Brandenburg, Brandenburg, Germany

²lifespın, Regensburg, Germany

Introduction:

Rheumatoid arthritis (RA) significantly increases the overall risk of cardiovascular disease (CVD). In addition to conventional risk factors, the inflammatory activity of the disease itself and medications that promote atherosclerosis contribute to an even greater risk. However, there is a lack of additional biomarkers for CVD risk assessment. In recent years, metabolomics has emerged as a valuable tool for identifying potential biomarkers in various diseases. In this study, we conducted metabolomics analysis in RA patients, both with and without disease-modifying antirheumatic drug initiation (DMARD) therapy.

Methods:

Observational, cross-sectional investigation that included patients with established RA. DMARD therapy, if prescribed, consisted of methotrexate alone or in combination with other cDMARDs or bDMARDs or other cDMARDs or bDMARDs without MTX, respectively. Metabolomic profiling was conducted using a Bruker AVANCE NEO 600 MHz NMR spectrometer. The spectra obtained were Fourier transformed using TopSpin software (version 4.0, Bruker Biospin, Germany). All spectra were automatically phased and subjected to baseline correction. Subsequently, the spectra were analyzed using the proprietary Profiler software (version 1.4_Blood, lifespın GmbH, Germany) and a quantitative metabolite list was generated.

Results:

In total, 47 patients with untreated and 153 individuals with DMARD-treated RA were included. In general, RA patients with arterial hypertension showed higher glucose and mannose levels than non-hypertensive subjects. Also, diabetics displayed significant differences between several intermediates (n=15) of the amino acid and lipid metabolism. Patients with a Framingham score of 20+ showed 19 distinct metabolic aberrations from individuals with a score of below 10. Finally, the following metabolites significantly differed between DMARD- and DMARD+ RA: 1,2-propanediol, glycerol, high density lipoprotein, and leucine.

Conclusion:

Our findings have aided in the identification of potential surrogate markers for assessing the burden of cardiovascular disease in individuals with RA. Selected candidates may have the potential to enhance the accuracy of cardiovascular risk assessment in RA thus allowing for a more comprehensive evaluation.

RA.10

Upadacitinib in Patients with Moderate/Severe Rheumatoid Arthritis: 12-Month Data from Germany, Austria, and Switzerland in the Observational UPHOLD Study

Eugen Feist¹, Sara Bär², Maren Sieburg³, Jacqueline Detert⁴, Johannes Resch-Passini⁵, Heino Prillwitz⁶, Katharina Wiesemann⁷, Sixten Gnüchtel⁷, Pascal Roulin⁸, Monika Praschberger⁹, Alexandra Rueben⁹, Andrea Rubbert-Roth¹⁰

¹Helios Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Vogelsang-Gommern, Germany

²MVZ Ambulantes Rheumazentrum Erfurt GmbH, Erfurt, Germany

³Rheumatologische Facharztpraxis, Magdeburg, Germany

⁴Rheumatologisch-Immunologische Arztpraxis Templin, Templin, Germany

⁵Rheuma-Zentrum Wien-Oberlaa GmbH, Vienna, Austria

⁶Rheumatologisches Versorgungszentrum, Weinfelden, Schweiz

⁷AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Germany

⁸Immunology, AbbVie AG, Cham, Schweiz

⁹Immunology, AbbVie GmbH, Vienna, Austria

¹⁰Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Cantonal Hospital St. Gallen, St. Gallen, Schweiz

Einleitung:

Upadacitinib (UPA), an oral, reversible JAK inhibitor, has shown efficacy and an acceptable safety profile in rheumatoid arthritis (RA).^{1–6} However, real-world data on UPA in clinical practice is limited.^{7,8} This sub-analysis of the UPHOLD study presents 12-month data in patients with moderate/severe RA from Germany, Austria, and Switzerland.

Methoden:

UPHOLD (NCT04497597) is a prospective, open-label, multi-country, observational study of real-world UPA-naïve adults (aged ≥ 18 years) with moderate/severe RA, who received UPA 15mg once daily. Co-primary endpoints were proportion of patients achieving DAS28-CRP remission (< 2.6) at Month 6 (M6) and maintenance of remission at M12 (DAS28-CRP < 2.6 or ≤ 0.6 -point increase in DAS28-CRP in patients in remission at M6). Additional efficacy endpoints included proportion of patients achieving DAS28-CRP low disease activity (LDA; ≤ 3.2) at M6, maintenance of LDA at M12 (DAS28-CRP ≤ 3.2 or ≤ 0.6 -point increase in DAS28-CRP in patients in LDA at M6), and change from baseline in patient-reported outcomes (PROs) through M12. DAS28-CRP remission/LDA were analyzed as observed (AO) in a modified full analysis set (mFAS; FAS patients received ≥ 1 UPA dose): mFAS1 (patients with data available at M6 or discontinuation before M6); mFAS2 (patients achieving remission/LDA in the mFAS1 with data available at M12 or discontinuation between M6 and M12). Safety (reported as exposure-adjusted event rates) and PRO endpoints were assessed in the FAS.

Ergebnisse:

Of 268 patients, 262 received ≥ 1 UPA dose (FAS). A total of 70/268 (26.1%) patients discontinued by M12. At UPA initiation, mean age was 57.8 years and 76.3% were female (Table 1). Of patients with available data, 68.8%/79.6% achieved DAS28-CRP remission/LDA, respectively, at M6 (mFAS1) and 84.0%/92.8% maintained DAS28-CRP remission/LDA at M12 (mFAS2; Figure). Improvements from baseline to M12 were observed across PROs including pain, functional disability, and fatigue. Due to the small sample size and limited exposure safety data should be interpreted with caution, however the overall safety profile was generally consistent with previous reports with no new safety signals observed (Table 2).

Schlussfolgerung:

This study suggests UPA is effective for the treatment of moderate/severe RA in real-world practice. The benefit–risk profile of UPA remains favorable in this population, consistent with Phase 3 clinical trials.^{1–6,9,10}

Quellenangaben:

1. Burmester GR et al. *Lancet* 2018;391:2503–12.
2. Genovese MC et al. *Lancet* 2018;391:2513–24.
3. Smolen JS et al. *Lancet* 2019;393:2303–11.
4. Fleischmann R et al. *Arthritis Rheumatol* 2019;71:1788–800.
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.
7. Witte T et al. *Clin Exp Rheumatol* 2023;doi:10.55563/clinexprheumatol/11255h.
8. Östör A et al. *Arthritis Rheumatol* 2023;75(suppl 9).
9. Conaghan PG et al. *Drug Saf* 2021;44:515–30.
10. Burmester GR et al. *RMD Open* 2023;e002735.

Offenlegungserklärung:

Eugen Feist has received honoraria and research grants from AbbVie, BMS, Galapagos, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, and Sobi.

Sara Bär has received honoraria from AbbVie, Biopharma, Chugai Pharma, Galapagos, GSK, Lilly, Novartis, and UCB.

Maren Sieburg has received research support from Charité and has received honoraria from AbbVie, AstraZeneca, Biogen, BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, Galapagos, Hexal, Janssen, Labcorp, Lilly, Medac, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, and UCB.

Jacqueline Detert declares no conflict of interest.

Johannes Resch-Passini has received honoraria and research grants from AbbVie, Amgen, BMS, Lilly, Galapagos, Janssen, MSD, Novartis, and UCB.

Heino Prillwitz has received research grants, consultation and/or speaker honoraria from AbbVie, Amgen, Boehringer, Celgene, Grünenthal, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme, and UCB.

Katharina Wiesemann, Sixten Gnüchtel, Pascal Roulin, Monika Praschberger, and Alexandra Rueben are AbbVie employees and may own AbbVie stock or options.

Andrea Rubbert-Roth has received honoraria for lectures and consultation fees from AbbVie, Amgen, BMS, Galapagos, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, and UCB.

AbbVie and the authors thank the participants, study sites, and study investigators who are participating in this study. AbbVie funded this study and contributed to its design, research, analysis,

data collection, interpretation of data, and the review and approval of this 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. Statistical analyses were provided by ICON plc, which was funded by AbbVie. Medical writing support was provided by Colette Szarka, MPhil, of 2 the Nth (Cheshire, UK), and was funded by AbbVie.

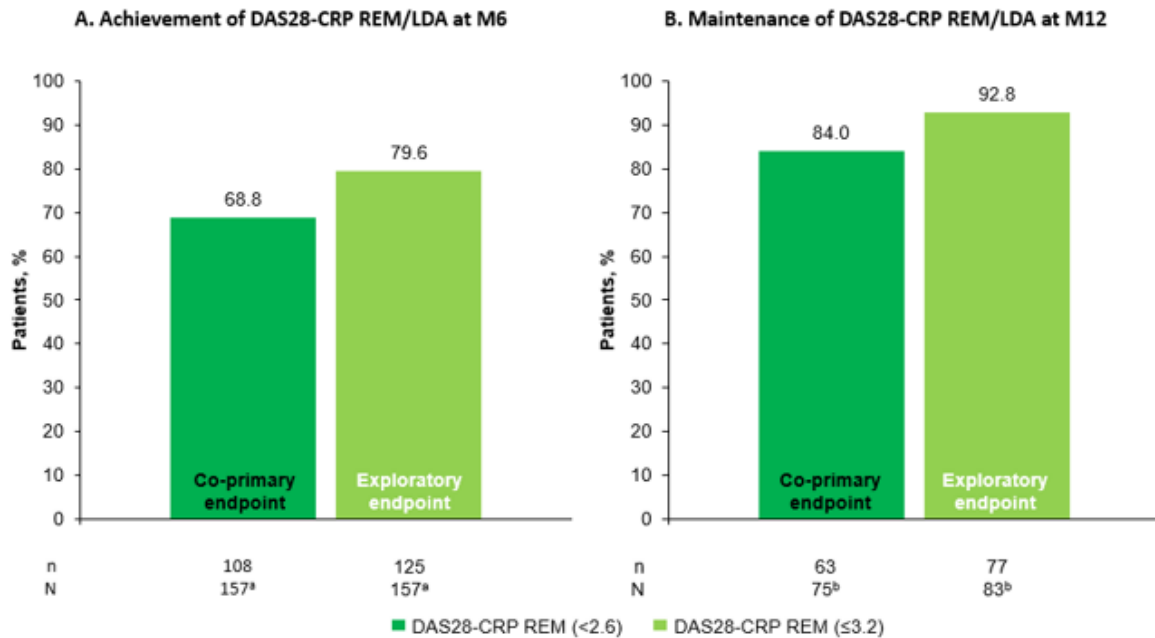
Table 1. Patient demographics and disease characteristics at upadacitinib initiation

| | Full Analysis Set N=262 |
|--|------------------------------------|
| Age, years, mean (SD) | 57.8 (11.3) |
| Sex, female, n (%) | 200 (76.3) |
| RA duration from diagnosis, years, mean (SD) | 8.6 (8.6) ^a |
| Smoking status, n (%) | |
| <i>Current</i> | 65 (24.8) |
| <i>Former</i> | 62 (23.7) |
| <i>Never</i> | 135 (51.5) |
| SJC28, mean (SD) | 3.9 (4.0) ^b |
| TJC28, mean (SD) | 6.8 (6.1) ^b |
| DAS28-CRP, mean (SD) | 4.2 (1.2) ^c |
| SDAI, mean (SD) | 22.7 (11.5) ^d |
| CDAI, mean (SD) | 21.7 (10.9) ^e |
| Patient's Global Assessment of Pain (past 7 days), 0–10 NRS, mean (SD) | 5.9 (2.2) ^f |
| Morning stiffness (past 7 days), 0–10 NRS, mean (SD) | 4.8 (2.8) ^f |
| HAQ-DI, mean (SD) | 1.2 (0.7) ^g |
| FACIT-F, mean (SD) | 31.2 (11.7) ^f |
| Presence of cardiovascular risk factors, n (%) ^h | 183 (69.8) |
| Herpes zoster vaccination status, n (%) | 46 (17.6) |
| SARS-CoV-2 vaccination status, n (%) | 102 (38.9) |
| Initiated upadacitinib as monotherapy, n (%) | 164 (62.6) |
| Prior therapies, n (%) ⁱ | |
| <i>Biologic DMARD</i> | |
| 0 | 99 (41.8) |
| ≥1 | 138 (58.2) |
| <i>Targeted synthetic DMARD</i> | |
| 0 | 201 (84.8) |
| ≥1 | 36 (15.2) |

^an=261. ^bn=238. ^cn=194. ^dn=184. ^en=197. ^fn=228. ^gn=223. ^hRisk factors include history of hypertension, diabetes mellitus, high-density lipoprotein cholesterol ≤ 40 mg/dL in ≥ 1 measurement before enrollment, low-density lipoprotein cholesterol ≥ 130 mg/dL in ≥ 1 measurement before enrollment, and current or former tobacco/nicotine use. ⁱNumber of patients who answered "Yes" for any prior RA therapy (N=237); patients may have received >1 prior therapy and may be counted more than once.

CDAI, Clinical Disease Activity Index; DAS28-CRP, Disease Activity Score of 28 joints using CRP; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; NRS, numeric rating scale; RA, rheumatoid arthritis; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; SD, standard deviation; SDAI, Simplified Disease Activity Index; SJC28, swollen joint count using 28 joints; TJC28, tender joint count using 28 joints.

Figure. Proportion of patients who achieved DAS28-CRP remission and DAS28-CRP LDA at 6 months and maintained response at 12 months of upadacitinib treatment (mFAS, N=262) (AO)^a



^aNumber of patients in the mFAS1 population (patients within the FAS who completed 6 months of UPA treatment and had DAS28-CRP data available at 6 months, and those who discontinued the study before 6 months for any reason).

^bNumber of patients in the mFAS2 population (patients within the mFAS1 who achieved remission/LDA at 6 months and completed 12 months of UPA treatment and had DAS28-CRP data available at 12 months, and those who discontinued the study between 6 and 12 months for any reason).

AO, as observed; DAS28-CRP, Disease Activity Score of 28 joints using CRP; mFAS, modified full analysis set; LDA, low disease activity; M, month; REM, remission; UPA, upadacitinib.

Table 2. Summary of safety

| TEAE | Full Analysis Set EAER, E (E/100 PY) (PY=374.3) |
|---|--|
| All TEAEs | 388 (103.7) |
| Serious TEAEs | 45 (12.0) |
| TEAEs leading to discontinuation of study drug | 50 (13.4) |
| TEAEs resulting in death | 1 (0.3) |
| Selected TEAEs of interest | |
| Serious infection | 6 (1.6) |
| Herpes zoster ^a | 9 (2.4) |
| Malignancy (excluding NMSC) | 4 (1.1) |
| NMSC | 0 |
| Major adverse cardiovascular events ^b | 1 (0.3) |
| Venous thromboembolic events ^{c,d} | 5 (1.3) |

^aSum of all cases, including herpes zoster, herpes virus infection, ophthalmic herpes zoster, ophthalmic herpes, herpes zoster ophthalmicus, and herpes zoster reactivation. ^bDefined as cardiovascular death, non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke. ^cIncluding pulmonary embolism and deep vein thrombosis. ^dAll patients with thrombotic events had relevant risk factors at baseline.

Safety data need to be interpreted with caution due to the small sample size.

E, event; EAER, exposure-adjusted event rate; NMSC, non-melanoma skin cancer; PY, patient-years; TEAE, treatment-emergent adverse event.

Pharmakodynamische Effekte von Nipocalimab bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA): Ergebnisse der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-2A-Studie IRIS-RA

Rohit A. Panchakshari¹, Matthew J. Loza², Tom Huizinga³, Georg Schett⁴, Keying Ma², Jocelyn H. Leu², Sophia G. Liva², Fowzia Ibrahim⁵, Bei Zhou⁶, Quingmin Wang², Ricardo Rojo Cella², Chetan Karyekar², Kaiyin Fei², Carolyn A. Cuff⁷, Sheng Gao²

¹Janssen Research & Development, LLC, La Jolla, CA, United States

²Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, United States

³Leiden University Medical Center, Leiden, Niederlande

⁴Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität (FAU), Department of Medicine, Nürnberg, Germany

⁵Janssen Research & Development, LLC, High Wycombe, Vereinigtes Königreich

⁶Janssen Research & Development, LLC, Chesterbrook, PA, United States

⁷Janssen Research & Development, LLC, Cambridge, MA, United States

Einleitung:

Nipocalimab, ein humaner, monoklonaler IgG1-Antikörper, blockiert den neonatalen Fc-Rezeptor und senkt IgG-Spiegel. RA ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung mit vielfältigen Pathomechanismen. Der anti-citrullinated protein-Autoantikörper (ACPA) ist charakteristisch und könnte zur Pathogenese und aktiven Entzündung bei RA beitragen. Die Phase-2a-Pilotstudie IRIS-RA (NCT04991753) zeigte für Nipocalimab Verbesserungen bei klinischen Endpunkten.¹ Hier zeigen wir pharmakodynamische Effekte von Nipocalimab auf verschiedene Biomarker.

Methoden:

IRIS-RA, eine Phase-2a, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie, rekrutierte erwachsene Patienten mit aktiver, seropositiver RA mit unzureichender Wirkung oder Unverträglichkeit auf ≥ 1 Tumornekrosefaktor-Inhibitor. Nipocalimab oder Placebo wurde intravenös alle 2 Wochen bis Woche 10 verabreicht; Blutproben zur Messung der Serum-Immunglobulin-Spiegel, einschließlich des Gesamt-IgG und der IgG-Unterklassen, wurden entnommen. Serum-ACPA-IgG-Spiegel wurden mittels eines anti-CCP-2-Assays gemessen. Auch zirkulierende Immunkomplexe (CIC), Komplement-Aktivierungsmarker und Serum-Entzündungsmarker, einschließlich Zytokinen und C-reaktivem Protein (CRP), wurden bestimmt. Zusammenhänge zwischen Veränderungen der Biomarker-Spiegel und klinischen Ansprechraten zu Woche 12 wurden analysiert.

Ergebnisse:

In die Studie wurden 53 Patienten eingeschlossen (Nipocalimab, n=33; Placebo, n=20). Die Baseline-Werte der Biomarker waren zwischen den Gruppen ähnlich. Die Serumspiegel von Gesamt-IgG wurden von Woche 4 bis Woche 12 durch Nipocalimab reduziert und stiegen nach Ende der Studienmedikation bis Woche 18 auf Ausgangsniveau. In Woche 12 wurde eine Reduktion um 58% (geometrischer Mittelwert) des Gesamt-IgG-Spiegels in der Nipocalimab-Gruppe im Vergleich zu einer Steigerung von 2,4% in der Placebo-Gruppe beobachtet; ähnliches wurde auch für alle IgG-Unterklassen und für Gesamt-CIC- und ACPA-IgG beobachtet. In keiner Gruppe kam es zu Veränderungen der Komplement-Aktivierungsmarker oder der Serum-Entzündungsmarker im Vergleich zu den Ausgangswerten. In der Nipocalimab-Gruppe zeigten Patienten, die in Woche 12 eine Remission gemäß DAS28-CRP erreichten, numerisch eine größere Reduktion der ACPA-IgG-Spiegel als Nicht-Ansprecher.

Schlussfolgerung:

Nipocalimab senkte Gesamt-IgG, ACPA und CIC signifikant und reversibel, was mit dem erwarteten Wirkungsmechanismus übereinstimmt, hatte jedoch keinen Einfluss auf Komplement-Aktivierungsmarker oder Serum-Entzündungsmarker. Die Reduktion von ACPA durch Nipocalimab war mit klinischer Remission verbunden. Diese Befunde unterstützen die beobachtete klinische Wirksamkeit und lassen vermuten, dass die Kombination von Nipocalimab und einer Therapie mit einem nicht gleichgerichteten Wirkmechanismus klinische Vorteile für Patienten mit refraktärer RA bieten kann.

Quellenangaben:

1 Taylor P et al (Abstract). Arthritis Rheumatol. 2023; 75 (suppl 9).

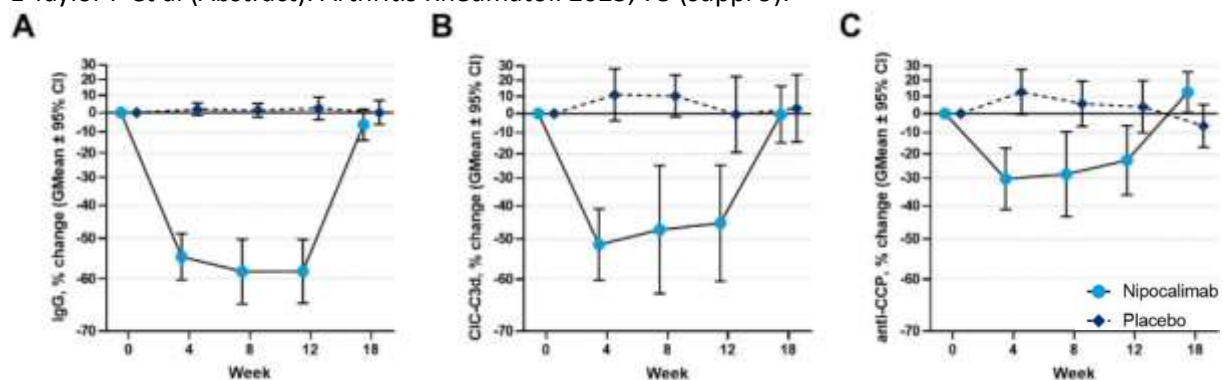


Abbildung 1: Verlauf der pharmakodynamischen Biomarker: (A) Gesamt-IgG, (B) CIC und (C) ACPA-IgG (anti-CCP), Nipocalimab: blaue Punkte, Placebo: schwarze Punkte. Werte nach Behandlungsversagen werden als fehlend gewertet. Für die Analyse der Veränderung von anti-CCP wurden Patienten mit einem Ausgangswert unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze ausgeschlossen. GMean und 95% CI basieren auf dem Verhältnis des Werts bei einem gegebenen Zeitpunkt zum Ausgangswert, wobei die y-Achsen in den entsprechenden %-Änderungswert umgewandelt wurden ($= 100\% \times [\text{Verhältnis} - 1]$).

ACPA, Autoantikörper gegen zitrulliniertes Protein; CCP, cyclische citrullinierte Peptid-Antikörper; CI, Konfidenzintervall; CIC = zirkulierende Immunkomplexe; GMean, geometrischer Mittelwert, IgG, Immunglobulin G

Offenlegungserklärung:

R. Panchakshari, M. Loza, K. Ma, J. Leu, S. Liva, F. Ibrahim, B. Zhou, Q. Wang, R. Cella, C. Karyekar, K. Fei, C. Cuff, S. Gao: sind Mitarbeiter von Janssen, halten Aktien von Johnson & Johnson **T. Huizinga** und **G. Schett** keine Vergütung für dieses Abstract

Bispezifische T-Zell-Engager für therapierefraktäre rheumatoide Arthritis

Laura Bucci¹, Melanie Hagen¹, Tobias Rothe¹, Maria Gabriella Raimondo¹, Filippo Fagni¹, Carlo Tur^{1,2}, Andreas Wirsching¹, Jochen Wacker¹, artur wilhelm^{1,3}, Jean-Philippe Auger¹, Markus Eckstein⁴, Stefano Alivernini², Angelo Zoli², Aline Bozec¹, Maria Antonietta D'Agostino², Georg Schett¹, Ricardo Grieshaber-Bouyer¹

¹Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg und Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Germany

²Policlinico Gemelli, Roma, Italy

³Charité Campus Mitte, Berlin, Germany

⁴Pathologie des Uni-Klinikums Erlangen, Erlangen, Germany

Einleitung:

Bi-spezifische T-Zell-Engager (BiTEs) eliminieren B-Zellen durch T-Zell-Aktivierung. Bisher wurden BiTEs noch nicht bei Autoimmunerkrankungen getestet. Patienten mit multi-drug-resistenter rheumatoider Arthritis (RA) stellen eine Herausforderung dar und erfordern neue Ansätze zur Behandlung der zugrundeliegenden Autoimmunität.

Methoden:

Wir therapierten sechs Patienten mit therapierefraktärer RA mit zwei Zyklen des CD19xCD3-BiTE Blinatumomab (Woche 0 und Woche 2). Einschlusskriterien waren: 1. Die Diagnose einer RA mit erfüllten ACR/EULAR-2010 Klassifikationskriterien, 2. Nachweis einer Positivität für Rheumafaktor (RF) oder Antikörper gegen zitruillierte Peptide (ACPA) oder Nachweis von B-Zellen in der Synovialmembran, 3. eine aktive Arthritis mit einem Krankheitsaktivitätsscore (DAS-28) über 3,2 Einheiten und 4. Ein Therapierefraktärer Verlauf gegenüber Methotrexat plus mindestens drei verschiedenen zielgerichtete synthetischen (ts) und/oder biologischen (b) disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Vor und nach Therapie wurden Veränderungen des T- und B-Zell Kompartiments im peripheren Blut mittels hochdimensionaler Spektral-Durchflusszytometrie und bioinformatischer Analyse gemessen. Serumzytokine wurden mittels LUMINEX quantifiziert. Bei allen Patienten wurde eine Ultraschalluntersuchung zu Woche 0 und Woche 12 durchgeführt. Bei einem Patienten wurde zur Staging eine Fibroblasten-Aktivierungsprotein-Inhibitor Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie (FAPI-PET-CT) vor Therapie und beim Follow-up durchgeführt. Bei drei Patienten wurde eine Synovialbiopsie und Immunhistochemie vor und nach Blinatumomab-Therapie durchgeführt.

Ergebnisse:

Bei allen sechs Patienten war die Blinatumomab-Therapie sicher und gut verträglich, mit kurzzeitigem Anstieg der Akuten-Phase-Proteine, jedoch ohne Anzeichen eines klinisch relevanten Zytokin-Freisetzungssyndroms. Als Nachweis der T-Zell-Engagement-Funktion führte Blinatumomab zu einem vorübergehenden Verbrauch der CD4+ und CD8+ T-Zellen im peripheren Blut. Blinatumomab depletierte signifikant die B-Zellen im peripheren Blut. Eine hochdimensionale Durchflusszytometrie-Analyse dokumentierte einen Immunreset mit Depletion von aktivierten Gedächtnis-B-Zellen, welche durch nicht klassengewechselte, IgD-positive naive B-Zellen ersetzt wurden. Klinisch führte Blinatumomab zu einer schnellen Reduktion der Krankheitsaktivität (mittlerer DAS28-CRP von 4,72 auf 2,28). Die Synovitis im Ultraschall sowie Aktivität im FAPI-PET-CT reduzierte sich ebenfalls deutlich. Es kam zu einer stärkeren Reduktion der Autoantikörper verglichen mit den Gesamt-Immunglobulinen. Die Synovialbiopsien vor und nach zwei Zyklen Blinatumomab-Therapie dokumentierten eine erfolgreiche Depletion der B-Zellen im Synovialgewebe.

Schlussfolgerung:

Diese Daten demonstrieren die Sicherheit des Bi-spezifischen T-Zell-Engagers Blinatumomab in rheumatoider Arthritis. Die klinische Wirksamkeit auch bei Patienten, welche zuvor unzureichend auf Rituximab angesprochen hatten und B-Zell Depletion im Synovialgewebe suggeriert, dass eine wirksame Therapie von B-Zell-vermittelten Autoimmunerkrankungen mittels BiTEs möglich ist.

Offenlegungserklärung:

Keine erklärt.

Update MIKARA Study: Double-Blind Randomized Controlled Intervention Study Unravelling the Role of MCT and Fiber Supplementation in Rheumatoid Arthritis.

Monika Reuss-Borst¹, Giulia Gaudio², Nicola Francesco Rocco², Patrizia Zanon³, Ombretta Polenghi³, Inna Frohne⁴

¹Georg-August University of Goettingen, Department of Nephrology and Rheumatology, Göttingen, Germany

²Dr. Schär AG/SPA, Postal, Italy

³Dr. Schär R&D Centre, Padriciano, Italy

⁴Privatpraxis für Rheumatologie und ganzheitliche Medizin, Essen, Germany

Introduction:

To date, the role of nutrition in rheumatoid arthritis (RA) has not been fully investigated. The paucity and the small scale of human clinical trials still prevent the medical and scientific community from defining clinically meaningful nutritional guidelines. Here is why, despite few country-specific recommendation for a healthy and balanced diet, as the ones recently published by the German Society for Rheumatology (DGRh), very limited indications exist about which specific ingredients or food components positively impact RA activity and patient quality of life. This randomized, placebo-controlled, double-blind, monocentric study aimed to investigate the effect of supplementation of regular diet with medium-chain triglycerides (MCTs) with/without fiber on disease activity, measured as Simplified Disease Activity Index (SDAI) in RA patients. Furthermore, driven by several evidence outlining the role of human gut microbiota (GM) in RA pathogenesis and considering the role of colonic microbes in the metabolism of different beneficial food components, we performed both 16S rRNA and Shotgun metagenomics analysis to study how GM is affected by the tested nutritional approaches.

Methods:

61 RA patients on stable drug treatment were randomly assigned to either a test or a control group. Test group received a twice-daily formulation containing MCTs (30 g/day) for 8 weeks followed by a second twice-daily regimen of MCTs (30 g/day) plus fiber (30 g/day) combination for an additional 8 weeks. In the control group, dietary regimen contained long chain triglycerides (LCTs) instead of MCTs. SDAI measurements, stool samples and other assessments were collected at baseline (T0), week 8 (T2) and week 16 (T4).

Results:

This amelioration was accompanied by a significant modulation of GM ecology of test group from T0 to T4, together with significant changes in bacterial relative abundances, mainly regarding *Ruminiclostridium-5*, *Negativibacillus* and *Parabacteroides distasonis*, both after MCT and MCT plus fiber supplementation.

Conclusions:

This suggested a role of MCT plus fiber supplementation in shaping microbial abundances and provided new insights to our previously published data. Our results open new fields for the dietary management of RA.

References:

1. Keyßer et al. Empfehlungen der Kommission Komplementäre Heilverfahren und Ernährung zu ayurvedischer Medizin, Homöopathie, Ernährung und mediterraner Kost. *Z Rheumatol* 2023.
2. Heidt, et al. MCT-Induced Ketosis and Fiber in Rheumatoid Arthritis (MIKARA)—Study Protocol and Primary Endpoint Results of the Double-Blind Randomized Controlled Intervention Study Indicating Effects on Disease Activity in RA Patients. *Nutrients* 2023.
3. Gwinnutt JM et al. Effects of diet on the outcomes of rheumatic and musculoskeletal diseases (RMDs): systematic review and meta-analyses informing the 2021 EULAR recommendations for lifestyle improvements in people with RMDs. *RMD Open* 2022.
4. Qi J et al. Beta-hydroxybutyrate: a dual function molecular and immunological barrier function regulator. *Front Immunol* 2022.
5. Ang QY et al. Ketogenic diets alter the gut microbiome resulting in decreased intestinal Th17 cells. *Cell* 2020.

Conflict of Interest:

G. G., N.R., P.Z., e O.P. are employed by Dr. Schär AG/SPA, Postal, Italy.
Dr. R.B. and Dr. F. received a research grant from Dr. Schär AG/SPA, Postal, Italy.

Sleep quality Measured by Actigraphy-Based Wearable in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Upadacitinib in a Swiss cohort

Thomas Hügler¹, Heino Prillwitz², Godehard Scholz³, Diego Kyburz⁴, Jean Dudler⁵, Kristin Schmiedeberg⁶, Melanie Harrer Kuster⁷, Pascal Roulin⁷, Andrea Rubbert-Roth⁶

¹Lausanne University Hospital, Department of Rheumatology, Lausanne, Schweiz

²Rheumatologisches Versorgungszentrum Weinfelden, Weinfelden, Schweiz

³Inselspital, Bern, Schweiz

⁴University Hospital of Basel, Basel, Schweiz

⁵HFR Fribourg, Fribourg, Schweiz

⁶Cantonal Clinic St Gallen, St Gallen, Schweiz

⁷AbbVie AG, Cham, Schweiz

Introduction:

Sleep impairment is a clinically significant burden in rheumatoid arthritis (RA)¹. Upadacitinib (UPA), a selective JAK inhibitor, has previously shown a positive impact on subjective sleep measures.² However, objective sleep quality using wearables has not been widely investigated. This analysis presents the findings on actigraphy sleep measures in patients with RA treated with UPA.

Methods:

SLEERA is a multicenter, prospective and observational cohort study that assesses sleep quality in a real-world population of adult Swiss patients with RA, initiating treatment with UPA 15 mg once daily. The primary endpoint was the change in the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) total score after 3 months of treatment. Results of actigraphy measures with the GT9x wearable are presented using descriptive measures at baseline and for follow-up visit at month 3. All data were analyzed as observed, with no imputation of missing data. Normative values for sleep and patient-reported outcomes are defined as follows: impaired sleep quality (PSQI>5); good sleep efficiency (≥85%); absence (NRS≤1) and tolerable (NRS≤4) pain; normal fatigue (FACIT-F≥43.6).

Results:

Of the 39 patients (87% female, mean age of 59.5 years) included in this study, 35 completed the follow-up visit at month 3. At baseline, 76% of patients had an impaired sleep quality. Mean sleep efficiency was 85.1%, 86.4% and 82.2% in patients with, good (PSQI≤5), moderate (PSQI>5 and ≤8) and poor (PSQI>8) sleep quality, respectively (Table 1). After 3 months of UPA treatment, 39% (7/18) of patients with impaired sleep quality at baseline achieved good sleep quality. This were associated

with improvement in actigraphy sleep measures including sleep efficiency (+2.7%), total wake time (-11.9 minutes) and movement index (-1.0%) (Table 2). In addition, shifts from impaired (<85%) sleep efficiency to good sleep efficiency (>85%) were only observed in patients achieving remission or normative values of pain and fatigue (Figure).

Conclusion:

A high proportion of RA patients exhibited subjective sleep impairment in this Swiss cohort. UPA treatment was associated with improved PSQI sleep quality. Only patients achieving remission also achieve good actigraphy sleep efficiency. These findings underscore the importance and benefit of achieving stringent disease control in RA.

References:

- 1 Loppenthin K et al. Clin Rheumatol. 2015; 34:2029-39
- 2 Hügler T et al. Ann Rheum Dis. 2023; 82:1283

Table 1. Actigraphy sleep measures at baseline

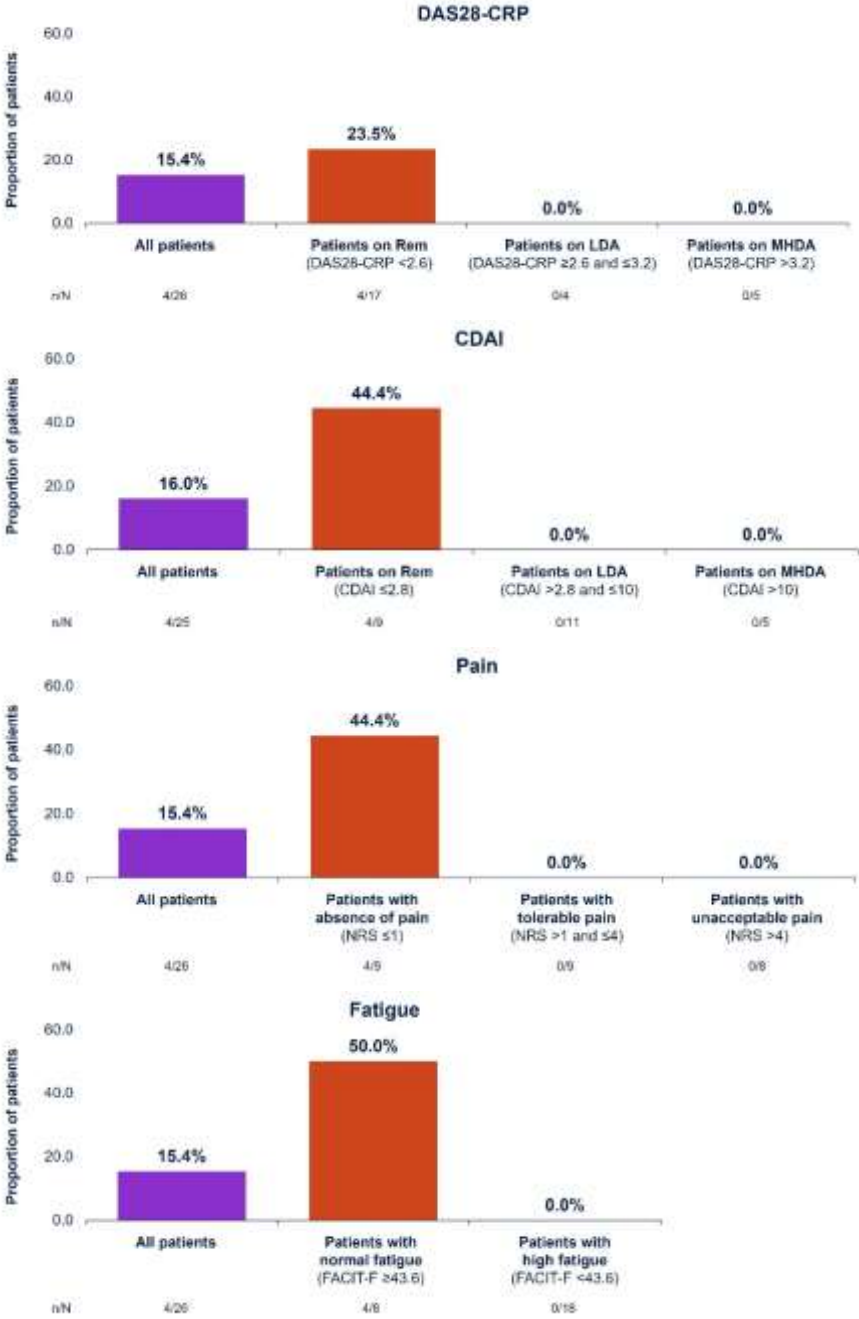
| mean (SD) | All Patients N = 39 | Patients with PSQI≤5 N = 9 | Patients with PSQI>5 and ≤8 N = 11 | Patients with PSQI>8 N = 17 |
|--|------------------------|----------------------------------|--|-----------------------------------|
| Sleep efficiency (%) | 84.2 (6.8) | 85.1 (4.9) | 86.4 (4.3) | 82.2 (7.4) |
| Total sleep time (hours) | 6.73 (0.92) | 6.63 (0.92) | 6.9 (0.9) | 6.56 (0.93) |
| Total wake after sleep onset (minutes) | 74.3 (37.3) | 68.9 (29.6) | 63.0 (19.8) | 84.3 (48.2) |
| Sleep latency (minutes) | 3.2 (4.5) | 2.2 (2.0) | 1.7 (1.2) | 4.7 (6.3) |
| Awakening count | 20.3 (7.0) | 20.9 (7.7) | 18.9 (9.1) | 20.0 (4.8) |
| Movement index (%) | 15.2 (6.7) | 14.0 (4.2) | 13.1 (3.5) | 17.6 (8.7) |
| Fragmentation index (%) | 12.6 (4.7) | 13.1 (4.7) | 11.4 (4.1) | 13.3 (5.4) |

Table 2. Change from baseline in actigraphy sleep measures after 3 months of UPA treatment

| mean (SD) | All Patients N = 26 | Patients with PSQI>5 at baseline and achieving PSQI≤5 at month 3 N = 7 | Patients with PSQI>5 at baseline and not achieving PSQI≤5 at month 3 N = 11 |
|--|------------------------|---|--|
| Sleep efficiency (%), ↑ | 0.6 (4.2) | 2.7 (4.7) | -0.5 (4.7) |
| Total sleep time (hours) ↑ | 0.13 (0.49) | 0.21 (0.52) | 0.15 (0.45) |
| Total wake after sleep onset (minutes) ↓ | -3.5 (33.5) | -11.9 (28.4) | 5.4 (42.3) |
| Sleep latency (minutes) | 0.2 (3.1) | 0.04 (1.83) | 0.38 (4.23) |
| Awakening count | 0.5 (3.5) | 0.6 (4.8) | 1.7 (2.3) |
| Movement index (%), ↓ | 0.2 (4.0) | -1.0 (5.0) | 1.5 (4.1) |
| Fragmentation index (%), ↓ | -0.3 (2.4) | 0.4 (2.4) | -0.1 (2.1) |

↓↑ Direction of change associated with improvement.

Figure. Proportion of patients shifting from impaired to good actigraphy sleep efficiency* after 3 months of UPA treatment



*Shift defined with a sleep efficiency <85% at baseline and a sleep efficiency ≥85% at month3.
 CDAI, Clinical Disease Activity Index; DAS28-CRP, Disease Activity Score of 28 joints using CRP; FACIT-F, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; LDA, low disease activity; MHDA, moderate to high disease activity; NRS, numeric rating scale; Rem, remission.

Disclosure Statement:

AbbVie and the authors thank the patients, study sites, investigators who participated in this study, Dr. Francesca Siclari and Jacinthe Cataldi from the Center for Investigation and Research in Sleep, and

Dr. Imma Fischer from Biostatistik Tübingen. AbbVie funded this study and participated in the study design, research, analysis, data collection, interpretation of data. No honoraria or payments were made for authorship.

Thomas Hügler received research grants, consultation and/or speaker honoraria from Abbvie, Eli Lilly, Fresenius Kabi, MSD and Pfizer. Heino Prillwitz received research grants, consultation and/or speaker honoraria from AbbVie, Amgen, Boehringer, Celgene, Grünenthal, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Genzyme, and UCB. Godehard Scholz received research grants, consultation and/or speaker honoraria from AbbVie. Diego Kyburz received research grants, consultation and/or speaker honoraria from AbbVie, Janssen, Eli Lilly, Novartis, Takeda and Pfizer. Jean Dudler received research grants, consultation and/or speaker honoraria from AbbVie, Janssen, Eli Lilly and Novartis. Kristin Schmiedeberg has no conflicts of interest/financial disclosures. Melanie D. Harrer Kuster and Pascal S. Roulin are employees of AbbVie and may hold stock or options. Andrea Rubbert-Roth received honoraria for lectures and consulting AbbVie, Amgen, BMS, Galapagos, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, and UCB.

Genexpressionsanalyse als Biomarker für interstitielle Lungenerkrankungen bei rheumatoider Arthritis

Jan Koch¹, Anna Wierczeiko², Matthias Linke³, Johannes Peter Friedrich², Andreas Schwarting⁴, Andreas Krause¹, Susanne Gerber², Alexander Gerber⁵

¹Immanuel Krankenhaus Berlin, Rheumatologie, Klinische Immunologie und Osteologie, Berlin

²Institut für Humangenetik, Computational Systems Genomic Group, Mainz

³Institut für Humangenetik, Mainz

⁴1. Medizinische Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Rheumatologie und klinische immunologie, Mainz

⁵Fachbereichs Medizin der Goethe-Universität in Frankfurt am Main, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Frankfurt

Einleitung:

ILD gehören zu den häufigsten und prognosebestimmenden extraartikulären Organmanifestationen rheumatischer Erkrankungen und gehen mit einer erhöhten Mortalität einher. Etwa die Hälfte der RA-ILDs verlaufen progredient fibrosierend. Eine frühe Diagnostik und Therapie ist daher entscheidend für Verhinderung irreversibler Schäden an der Lunge. Goldstandard für die ILD-Detektion ist eine hochauflösende Computertomographie (HRCT) des Thorax. Verlässliche Biomarker zur einfachen Erkennung oder Prognoseabschätzung fehlen bisher. Ziel der Studie war die Identifizierung von für die RA-ILD charakteristischen Genexpressionsmustern mittels Transkriptomanalyse.

Methoden:

Es wurde eine Transkriptomanalyse aus Vollblut vorgenommen. Untersucht wurden 12 Patientinnen mit IgM-Rheumafaktor und ACPA positiver RA, davon 7 mit RA-ILD und 5 mit RA ohne ILD. Alle RA-Patientinnen befanden sich in Remission. RNA wurde aus Vollblut extrahiert und eine Next Generation Sequenzierung vorgenommen. Anschließend erfolgte die Downstreamanalyse auf signifikant unterschiedlich exprimierte Gene und spezifische Expressionsmuster (1).

Ergebnisse:

Die differenzielle Genexpressionsanalyse ergab 9 signifikant hochregulierte Gene bei RA-ILD im Vergleich zu RA ohne ILD: Arginase 1 (ARG1), Thymidylat synthetase (TYMS), Sortilin 1 (SORT1), Proliferationsmarker Ki-67 (MKI67), Olfactomedin 4 (OLFM4), Baculoviral inhibitor of apoptosis repeat containing 5 (BIRC5), Membrane spanning 4-domains A4A (MS4A4A), C-type lectin domain family 12 member A (CLEC12A) und die Long intergenic nonprotein coding RNA (LINC02967) (Abb).

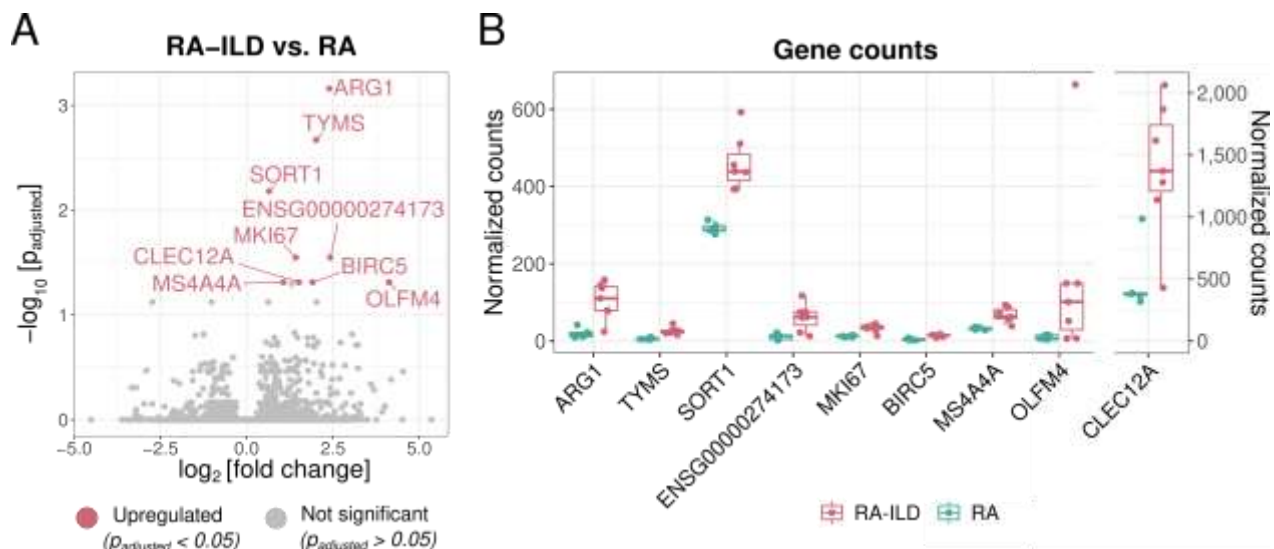


Abb.: Ergebnisse der differentiellen Genanalyse

Schlussfolgerung:

Trotz der kleinen Anzahl an rekrutierten Patientinnen zeigen sich signifikante Unterschiede in der Genexpression zwischen RA und RA-ILD. Alle Produkte der hochregulierten Gene (bis auf LINC02967) sind in die Pathogenese fibrotischer Prozesse einschließlich der pulmonalen Fibrose involviert. Die Transkriptomanalyse mit Nachweis spezifischer Genexpressionsmuster ist somit ein vielversprechender Weg zur Identifizierung von Biomarkern für die Frühdiagnose der RA-ILD.

Quellenangaben:

1 Wierczeiko A, Linke M, Friedrich JP, Koch J, Schwarting A, Krause A, et al. A Call for Gene Expression Analysis in Whole Blood of Patients With Rheumatoid Arthritis (RA) as a Biomarker for RA-Associated Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol.* 2024;51(2):130-3.

Offenlegungserklärung:

keine

RA.16

Demographics and baseline characteristics of patients with autoimmune disease interstitial lung disease enrolled in the FIBRONEER-ILD trial of BI 1015550*

Anna-Maria Hoffmann-Vold¹, Toby M. Maher², Luca Richeldi³, Ingo Sabatschus⁴, Madhu Kanakapura⁴, Daniel Wachtlin⁴, Carl Coeck⁵, Shervin Assassi⁶

¹Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

²Keck Medicine of USC, Los Angeles, CA, United States

³Unità Operativa Complessa di Pneumologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy

⁴Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Germany

⁵Boehringer Ingelheim SComm, Brussels, Belgium

⁶Division of Rheumatology, McGovern Medical School, University of Texas, Houston, TX, United States

Background:

ILD in autoimmune disease is one of the leading causes of morbidity and mortality. Current treatments slow but not stop decline in lung function. In an IPF Phase II study, the preferential phosphodiesterase 4B inhibitor BI 1015550 prevented lung function decline over 12 weeks with an acceptable safety profile.¹ BI 1015550 versus placebo is currently being evaluated over ≥ 52 weeks in randomised Phase III trials: IPF (FIBRONEER-IPF) and progressive pulmonary fibrosis (PPF) (FIBRONEER-ILD), which includes patients with autoimmune disease ILD.

Methods:

The DBPC study FIBRONEER-ILD (NCT05321082) is being conducted in 44 countries. Eligibility criteria: ≥ 18 years, diagnosis of pulmonary fibrosis other than IPF, definition of progression, baseline FVC $\geq 45\%$ predicted and DLco $\geq 25\%$ predicted. Randomisation 1:1:1 ratio to BI 1015550 9 mg, BI 1015550 18 mg, or placebo twice daily for ≥ 52 weeks, stratification by HRCT imaging pattern (UIP-like vs other fibrotic patterns) and presence of background antifibrotic treatment.

Patients receiving cyclophosphamide, tocilizumab, mycophenolate, rituximab or high-dose steroids (prednisone >15 mg/day or equivalent) were excluded. The primary endpoint is absolute change from baseline in FVC (mL) at Week 52.

Results:

1,780 patients were screened, 938 randomised, 905 received treatment. 352 (39%) of treated patients had autoimmune disease ILD, predominantly RA and SSc. The median age of these patients was 65

years (range 26–86 years), 166 (47%) were male, 122 (35%) on nintedanib at baseline and 230 (65%) not on antifibrotic treatment. More White patients in the antifibrotic, more Asian in the non-antifibrotic group (White and Asian together >98%). Median FVC was 69% predicted. median DLco 48% predicted for all patients, UIP or UIP-like pattern identified in 266 patients (76%). Patients receiving background antifibrotics had a longer median time from diagnosis of autoimmune disease ILD to study entry than those not receiving antifibrotics. Analysis is based on interim data taken 10 November 2023. Updated data will be presented at the congress.

Conclusions:

FIBRONEER-ILD will provide insights into the efficacy and safety of BI 1015550 in patients with PPF with autoimmune disease ILD. Characteristics of patients enrolled in FIBRONEER-ILD are consistent with other Phase III trials.

Table. Interim data for baseline patient and disease characteristics by background antifibrotic use for the autoimmune disease ILD subgroup of the FIBRONEER-ILD trial

| | Background antifibrotic use (n=122) | No background antifibrotic use (n=230) |
|---|--|---|
| Age, years | 66 (58–73) | 65 (57–71) |
| Age categories, n (%) | | |
| <65 years | 55 (45) | 114 (50) |
| ≥65 years | 67 (55) | 116 (50) |
| Male, n (%) | 63 (52) | 103 (45) |
| Race, n (%)* | | |
| American Indian or Alaska Native | 1 (<1) | 6 (3) |
| Asian | 43 (35) | 145 (63) |
| Black or African American | 0 (0) | 0 (0) |
| Native Hawaiian or other Pacific Islander | 0 (0) | 1 (<1) |
| White | 79 (65) | 81 (35) |
| Clinical diagnosis of ILD, n (%) | | |
| RA-ILD | 23 (19) | 61 (27) |
| MCTD-ILD | 10 (8) | 23 (10) |
| SSc-ILD | 24 (20) | 33 (14) |
| Other autoimmune fibrosing ILD | 65 (53) | 113 (49) |
| FVC% predicted | 71 (58–81) | 69 (61–80) |
| DLco% predicted | 44 (38–54) | 50 (42–65) |
| Time since diagnosis of ILD, years | 3.6 (1.7–7.2) | 2.9 (1.1–6.1) |
| Baseline HRCT pattern, n (%) | | |
| UIP or UIP-like fibrotic pattern | 89 (73) | 177 (77) |
| Other fibrotic patterns | 25 (20) | 52 (23) |
| Missing | 8 (7) | 1 (<1) |

Values are median (interquartile range) for continuous variables unless stated.

*One patient in the background antifibrotic group and two in the no background antifibrotic group identified in more than one race category.

DLco, diffusing capacity of the lung for carbon monoxide; FVC, forced vital capacity; HRCT, high-resolution computed tomography; ILD, interstitial lung disease; MCTD, mixed connective tissue disease; RA, rheumatoid arthritis; SSc, systemic sclerosis; UIP, usual interstitial pneumonia.

Reference

1. Richeldi, L, et al. N Engl J Med 2022; 386:2178–2187.

*previously presented at EULAR 2024; ‡presenting on behalf of the authors

RA.17

Unveiling the Real-World Impact of Upadacitinib – Does Clinical Remission Mirror the Patient’s Perspective on Rheumatoid Arthritis?

Uta Kiltz^{1,2}, Florian Haas³, Elke Riechers⁴, Daniela Adolf⁵, Ulrich Prothmann⁶, Kirsten Famulla⁷, Alexander Rössler⁷, Konrad Götz⁷, Klaus Krüger⁸

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

²Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany

³Internistisch-Rheumatologische Facharztpraxis, Tübingen, Germany

⁴Department of Rheumatology and Immunology, Hannover Medical School, Hannover, Germany

⁵StatConsult GmbH, Magdeburg, Germany

⁶Knappschaftsklinikum Saar, Püttlingen, Germany

⁷AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Germany

⁸Praxiszentrum St. Bonifatius, Munich, Germany

Einleitung:

The SELECT clinical trial program has proven upadacitinib (UPA), a selective Janus kinase inhibitor, to be an effective and safe treatment for rheumatoid arthritis¹⁻⁶. The UPwArds study was designed to provide a deeper understanding of UPA’s real-world effectiveness in daily clinical practice.

Objectives: First, to evaluate the effectiveness of UPA regarding the achievement of Clinical Disease Activity Index remission (CDAI) after 6 months of treatment. Second, to investigate whether the results of PROs conveying essential information differ regarding CDAI remission status.

Methoden:

This analysis examines if patients achieving CDAI-remission (CDAI \leq 2.8) after 6 months of UPA treatment also differ in PROs reflecting crucial symptom domains (pain, fatigue, physical function and mental health) from the patient’s perspective from those not in remission. Categorized PRO outcome criteria were 50%/70% improvement in pain or fatigue, PHQ-9 improvement of \geq 5 and HAQ-DI improvement of \geq 0.22.

Ergebnisse:

The population for this post-hoc analysis included 516 patients with baseline data and at least one dose of upadacitinib. In total, 76.4% of patients were female and had a corresponding mean disease duration of 9.0 years; 105 of 430 remaining patients (24.4%) achieved CDAI-remission at 6 months. Patients in CDAI remission showed significant improvements in pain and fatigue compared to those not in remission (Figure 1a-b). Mean score improvements for HAQ-DI, duration of morning stiffness

and depressive symptoms (PHQ-9) were not significantly different when compared between the two patient groups (Figure 1c, d, e). Absolute scores were better throughout all PROs compared to patients not achieving remission (Figure 1 a-d). Improvements in pain and fatigue were higher in patients achieving remission at 6 months, MCIDs for the PHQ-9 and the HAQ-DI showed similar improvements independent from remission status; (Table 1). Safety data for UPA during UPwArds have been previously reported.⁸

Schlussfolgerung:

Patients achieving remission were more likely to experience greater improvements in pain, fatigue, and physical function compared to those not in remission.

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;
7. Lautenschläger J et al. *Z. Rheumatol.* 1997;56(3):144-55
8. Witte T, et al. *Ann Rheum Dis* 2023;82:718-719.

Offenlegungserklärung:

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, 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, Kirsten Famulla 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, Klaus Krüger Grant/research support from: AbbVie, Biogen, BMS, Celltrion, Gilead, Hexal, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB.

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. Statistical analysis support was provided by StatConsult, which was funded by AbbVie. Medical writing support was provided by Dr. Matthias Englbrecht and was funded by AbbVie.

This abstract has previously been submitted to EULAR 2024, where it is currently under consideration.

Table 1. Categorized patient-reported outcome criteria stratified by CDAI remission at month 6

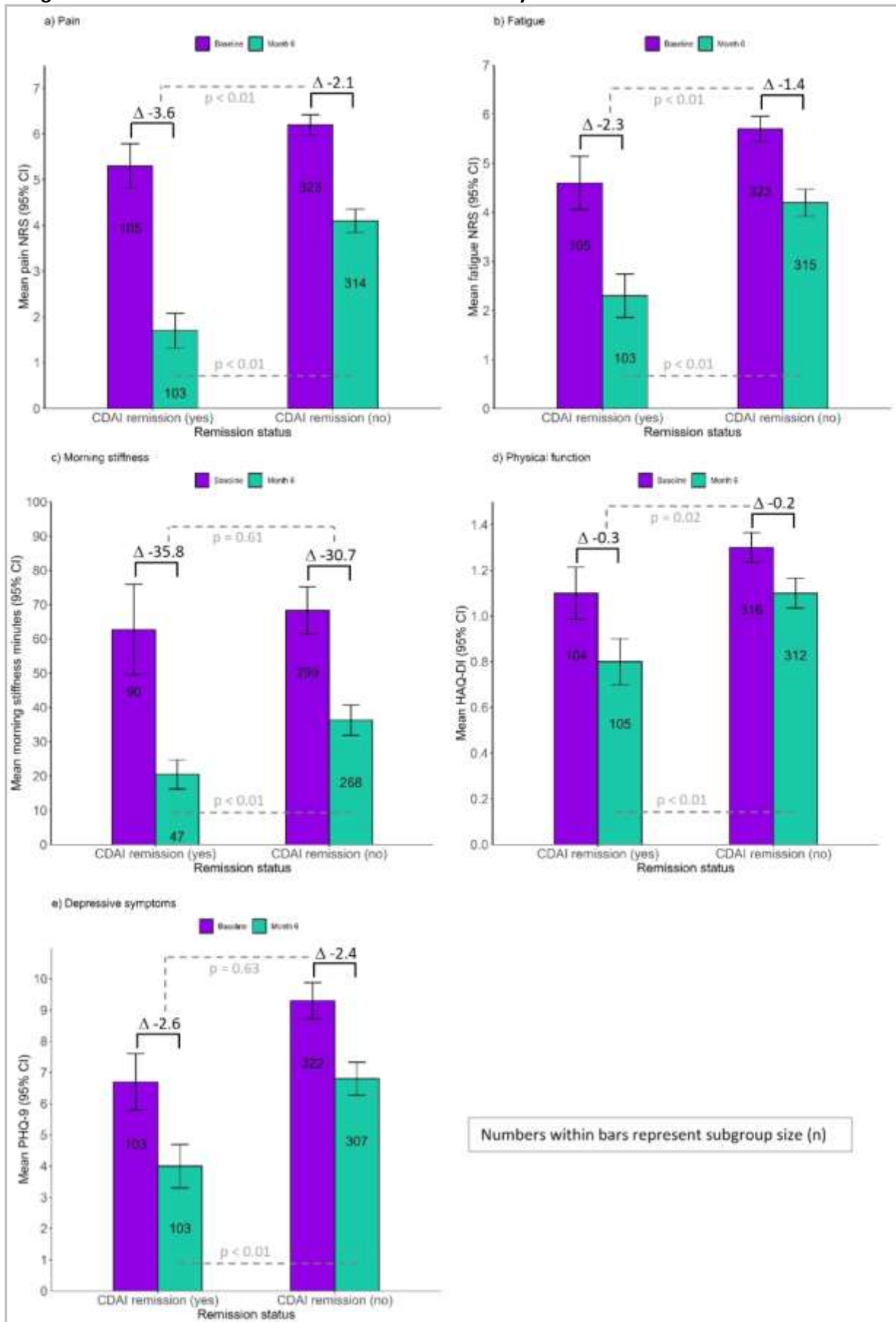
| | Month 6 (Total) | CDAI remission at month 6 | |
|---------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|
| | | yes | no |
| NRS pain reduction ($\geq 50\%$) | 200/430 (46.5%) [41.7-51.4%] | 77/105 (73.3%) [63.8-81.5%] | 122/324 (37.7%) [32.4-43.2%] |
| NRS pain reduction ($\geq 70\%$) | 102/430 (23.7%) [19.8-28.0%] | 60/105 (57.1%) [47.1-66.8%] | 41/324 (12.7%) [9.2-16.8%] |
| NRS fatigue reduction ($\geq 50\%$) | 138/430 (32.1%) [27.7-36.7%] | 53/105 (50.5%) [40.5-60.4%] | 85/324 (26.2%) [21.5-31.4%] |
| NRS fatigue reduction ($\geq 70\%$) | 66/430 (15.3%) [12.1-19.1%] | 33/105 (31.4%) [22.7-41.2%] | 33/324 (10.2%) [7.1-14.0%] |
| PHQ-9 MCID* | 73/159 (45.9%) [38.0-54.0%] | 11/22 (50.0%) [28.2-71.8%] | 62/137 (45.3%) [36.7-54.0%] |
| HAQ-DI MCID | 182/430 (42.3%) [37.6-47.2%] | 55/105 (52.4%) [42.4-62.2%] | 126/324 (38.9%) [33.5-44.4%] |

* For patients with baseline values indicating moderate depression or worse (i.e. PHQ-9 ≥ 10), n=196 of 516 (38.0%)

PHQ-9 MCID ≥ 5 points, HAQ-DI MCID ≥ 0.22 points; numbers in square brackets represent 95% confidence intervals

NRS numerical rating scale, PHQ-9 Patient Health Questionnaire 9, MCID Minimal Clinical Important Difference, HAQ-DI Health Assessment Questionnaire-Disability Index, GC systemic glucocorticoids, MTX methotrexate, NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Figure 1. Mean baseline and month-6 scores stratified by CDAI remission at month 6



Tofacitinib unter klinischen Alltagsbedingungen; Einflussfaktoren auf Therapieumstellungen, Ergebnisse aus Patientensicht und Sicherheit bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis

Klaus Krüger¹, Jan Brandt-Jürgens², Jacqueline Detert³, Martin Feuchtenberger⁴, Thilo Klopsch⁵, Ulrich Prothmann⁶, Olaf Behmer⁷, Min-Jean Hsieh⁷, Jürgen Jobst⁷, Pascal Klaus⁷, Thomas Meng⁷

¹Rheumatologisches Praxiszentrum München, München, Germany

²Rheumatologische Praxis, Berlin, Germany

³Rheumatologische Praxis, Templin, Germany

⁴MVZ MED BAYERN OST Rheumatologie, Burghausen, Germany

⁵Rheumatologische Praxis, Neubrandenburg, Germany

⁶Knappschaftsklinikum Saar, Püttlingen, Germany

⁷Pfizer Pharma GmbH, Berlin, Germany

Einleitung:

Die ESCALATE-RA Studie war die erste nicht-interventionelle, prospektive Studie in Deutschland, die den Einsatz des oralen Januskinase-Inhibitors Tofacitinib zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (RA) untersuchte. Ziel war die Untersuchung von Einflussfaktoren auf die Therapieumstellung.

Methoden:

Zwischen 2017 und 2021 erfolgte der Patienteneinschluss deutschlandweit an 88 Standorten. Erwachsene für eine Tofacitinib-Therapie geeignete Patienten wurden von Beginn der Behandlung an für 24 Monate quartalsweise standardisiert dokumentiert und blieben auch nach Therapieumstellung in der Studie.

Mit Hilfe eines Cox-Proportional-Hazard-Modells wurden Einflussfaktoren auf Therapieumstellungen untersucht. Es fand keine Imputation fehlender Daten statt.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 1518 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Das Durchschnittsalter lag bei 59 Jahren und 76% der Patienten waren weiblich. Die durchschnittliche Dauer der RA lag bei 9,9 Jahren. Entsprechend der primären Zielanalyse waren Hauptfaktoren, die eine Therapieumstellung begünstigten „Therapieabbruch aufgrund von Wirksamkeits- oder Verträglichkeitsproblemen“. Eine erhöhte Patientenzufriedenheit hingegen war mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer Therapieumstellung assoziiert (Tab. 1).

Am Ende der Studie erreichten gemäß „Simplified Disease Activity Index“ (SDAI) und „Clinical Disease Activity Index“ (CDAI) >70% der Patienten eine niedrige Krankheitsaktivität und >25% eine Remission (Tab. 2). Im Durchschnitt gaben die Patienten eine gesteigerte Funktionsfähigkeit (Funktionsfragebogen Hannover, FFbH) und Lebensqualität (EuroQoL EQ-5D-3L) an. Zudem berichteten Patienten über eine Verkürzung der Morgensteifigkeitsdauer und weniger Fatigue (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy, FACIT; Tab. 2).

Während der Tofacitinib-Behandlung traten bei 63,9% der Patienten unerwünschte Ereignisse (UEs) auf. 17,9% der Patienten hatte schwerwiegende UEs (SUEs). Abgesehen von mangelnder Wirksamkeit waren die häufigsten UEs grippeähnliche Erkrankung (3,9%), Herpes zoster (2,7%) und Nasopharyngitis (2,3%). 22,1% der Patienten brachen die Tofacitinib-Behandlung aufgrund von UEs ab und 8,8% der Patienten hatte UEs von besonderem Interesse. Todesfälle traten in 0,5% der Fälle auf (Tab. 3).

Schlussfolgerung:

Die finale Analyse zeigte ein gutes Wirksamkeitsprofil, eine deutliche Verbesserung der Morgensteifigkeit und anderer von den Patienten berichteten Parameter (PROs) sowie einen Anstieg an Lebensqualität. Die Ergebnisse des primären Endpunktes wiesen darauf hin, dass eine gesteigerte Patientenzufriedenheit mit einer reduzierten Wahrscheinlichkeit von Therapieumstellungen korreliert war. Die Ergebnisse zur Sicherheit entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Tofacitinib.

Offenlegungserklärung:

Die Studie ESCALATE-RA (ClinicalTrials.gov; NCT03387423) wurde 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 Anzeige gemäß AMG §67 Abs. 6 gegenüber der zuständigen Bundesoberbehörde durchgeführt.

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 – J. Brandt-Jürgens: Beratend tätig für : Abbvie, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Novartis, Lilly, MSD, UCB, BMS, Janssen, Medac, Gilead, Affibody, Sun Pharma, Galapagos – J. Detert: Beratend tätig für Abbvie, Amgen, BMS, Gilead, Galapagos, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, UCB, Viatrix. Vortragender für Abbvie, Amgen, Gilead, Galapagos, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi-Aventis, UCB, Rheumaakademie – M. Feuchtenberger: Beratend tätig für Abbvie, Biogen, BMS, Boehringer, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer; Vortragender für Abbvie, Novartis, Rheumaakademie – T. Klopsch: Anteilseigner von Amgen, Evotec, Johnson & Johnson, Morphosys, Novo Nordisk; Andere: Abbvie, BMS, Lilly, Novartis, Pfizer, Roche, UCB – U. Prothmann: None – O. Behmer: Anteilseigner und Beschäftigter von Pfizer Pharma GmbH – M.-J. Hsieh: Anteilseigner und Beschäftigter von Pfizer Pharma GmbH – J. Jobst: Anteilseigner und Beschäftigter von Pfizer Pharma GmbH – P. Klaus: Anteilseigner und Beschäftigter von Pfizer Pharma GmbH – T. Meng: Anteilseigner und Beschäftigter von Pfizer Pharma GmbH.

Tab. 1. Einflussfaktoren für Therapieumstellungen – FAS

| Einflussfaktoren für eine Therapieumstellung* | Gesamt (N=1378) | | | |
|--|-----------------|---------|------|-------------|
| | Schätzwert | p-Wert | HR | 95% KI |
| Therapieabbruch aufgrund von Problemen mit der Wirksamkeit | 1,19 | <0,001 | 3,30 | 2,82 – 3,86 |
| Therapieabbruch aufgrund von Problemen mit der Verträglichkeit | 1,49 | <0,001 | 4,43 | 3,68 – 5,32 |
| Patientenzufriedenheit | -0,20 | <0,0001 | 0,82 | 0,77 – 0,87 |

FAS = full analysis set (Alle Patienten, die mindestens 1 Dosis Tofacitinib erhalten haben und einen post-Baseline Wert haben); HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenz Intervall, N = Gesamtzahl der Patienten; **Multivariate** Cox-Proportional-Hazard-Modell

Tab. 2. Wirksamkeit und Patient-Reported Outcomes unter Tofacitinib-Therapie – SFAS

| Gesamt (N=1378) | |
|--|------------------|
| Niedrige Krankheitsaktivität [n/n_{ges.} (%)] | |
| SDAI ≤ 11 | |
| BL | 93/828 (11,2%) |
| M12 | 414/584 (70,9%) |
| M24 | 307/419 (73,3%) |
| CDAI ≤ 10 | |
| BL | 126/1004 (12,5%) |
| M12 | 499/711 (70,2%) |
| M24 | 394/527 (74,8%) |
| Remission [n/n_{ges.} (%)] | |
| SDAI ≤ 3,3 | |
| BL | 10/828 (1,2%) |
| M12 | 138/584 (23,6%) |
| M24 | 107/419 (25,5%) |
| CDAI ≤ 2,8 | |
| BL | 14/1004 (1,4%) |
| M12 | 173/711 (24,3%) |
| M24 | 151/527 (28,7%) |
| Funktionsfähigkeit [Mittelwert (SD)] | |
| <u>Morgensteifigkeit [min]</u> | |
| BL | 60 (74) |
| M12 | 24 (36) |
| M24 | 20 (34) |
| <u>Funktionsfragebogen Hannover (FFbH)</u> | |
| BL | 62 (22) |
| M12 | 70 (22) |
| M24 | 72 (22) |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität [Mittelwert (SD)] | |
| <u>EuroQoL EQ-5D-3L Gesamtwert</u> | |
| BL | 0,554 (0,207) |
| M12 | 0,692 (0,174) |
| M24 | 0,709 (0,185) |
| <u>FACIT Fatigue Skala</u> | |
| BL | 29,45 (11,28) |
| M12 | 35,63 (11,03) |
| M24 | 37,10 (11,16) |

BL = Baseline; CDAI = Clinical Disease Activity Index; EQ-5D-3L EuroQoL = EuroQoL-5 Dimensions-3 Levels European Quality of Life [Group]; FACIT = Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; FFbH = Funktionsfragebogen Hannover, M12/ M24 = Visite nach 12/ 24 Monaten; N = Gesamtzahl der Patienten; n_{ges.} = Anzahl der Patienten mit verfügbaren Daten; SD = Standard Deviation; SDAI = Simplified Disease Activity Index; SFAS = Secondary Full Analysis Set (Patienten während der Einnahme von Tofacitinib)

Tab. 3. Sicherheit – SAS

| | Gesamt (N=1459) n/N (%) |
|---|-------------------------------|
| Patienten mit unerwünschten Ereignissen* | |
| UEs | 933/1459 (63,9%) |
| Schwerwiegende UEs (SUEs) | 261/1459 (17,9%) |
| UEs, die zum Abbruch der Tofacitinib-Behandlung führten | 323/1459 (22,1%) |
| Häufigste UEs | |
| Mangelnde Wirksamkeit | 325/1459 (22,3%) |
| Grippeähnliche Erkrankung | 57/1459 (3,9%) |
| Herpes zoster | 40/1459 (2,7%) |
| Nasopharyngitis | 34/1459 (2,3%) |
| Häufigste SUEs# | |
| Arzneimittel unwirksam | 31/1459 (2,1%) |
| Wirkung eines therapeutischen Produkts unvollständig | 15/1459 (1,0%) |
| Osteoarthrose | 15/1459 (1,0%) |
| Hypertensive Krise | 11/1459 (0,8%) |
| Wirkung eines therapeutischen Produkts verringert | 9/1459 (0,6%) |
| Pneumonie | 8/1459 (0,5%) |
| Herpes zoster | 7/1459 (0,5%) |
| Rheumatoide Arthritis | 7/1459 (0,5%) |
| Sturz | 7/1459 (0,5%) |
| Todesfälle | 7/1459 (0,5%) |
| Ausgewählte UEs von besonderem Interesse* | |
| Gesamt | 129/1459 (8,8%) |
| Schwerwiegende Infektionen ¹ | 49/1459 (3,4%) |
| Herpes zoster ² | 45/1459 (3,1%) |
| Neoplasie exkl. NMSC | 17/1459 (1,2%) |
| NMSC ³ | 9/1459 (0,6%) |
| Tiefe Beinvenenthrombose ⁴ | 8/1459 (0,5%) |
| Lungenembolie ⁵ | 5/1459 (0,3%) |
| Myokardiale Ischämie ⁶ | 4/1459 (0,3%) |
| Schlaganfall / TIA ⁷ | 5/1459 (0,3%) |
| Tuberkulose | 0/1459 (0,0%) |

N = Gesamtzahl der Patienten; n = Anzahl der zutreffenden Patienten; NMSC = nicht-melanozytärer Hautkrebs; SAS = Safety Analysis Set; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis, TIA = transitorische ischämische Attacke; UE = unerwünschtes Ereignis.

Alle SUEs, die in ≥0,5% der Gesamtpopulation auftraten

* **treatment**-emergent, einschließlich 28 Tage nach Behandlungsende von Tofacitinib

¹SAEs in System Organ Class „Infections and Infestations“

²Preferred Term (PT): Herpes zoster, Ophthalmic herpes zoster

³PT: Basal cell carcinoma, Skin cancer, Bowen's disease

⁴PT: Deep vein thrombosis, Venous thrombosis limb, Thrombosis

⁵PT: Pulmonary embolism

⁶PT: Myocardial infarction, Myocardial ischemia

⁷PT: Cerebrovascular accident, Ischaemic cerebral infarction, Transient ischaemic attack

Autonome Dysfunktion und Fatigue bei Rheumatoider Arthritis

Steffen Lottmann¹, Graßhoff Hanna¹, Konstantinos Furlakis¹, Alexandra Steffen¹, Daniel Rohling Guisoni Mendes¹, Sarah Stenger¹, Joseph Cantzler¹, Marieke Leiber¹, Elena Afanaseva¹, Gabriela Riemekasten¹, Tanja Lange¹

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Lübeck, Germany

Einleitung:

Rheumatoide Arthritis (RA) betrifft ca. 1 % der westlichen Bevölkerung und ist damit die häufigste Form der chronisch entzündlichen Gelenkerkrankungen. Ca. 60 % der Betroffenen weisen eine autonome Dysregulation auf und Studien deuten darauf hin, dass sich diese Dysfunktion bei allen Patient:innen mit RA in mindestens einer Domäne des autonomen Nervensystems ausprägt ist (1,2). Darüber hinaus berichten ca. 50% der Patient:innen mit rheumatologischen Erkrankungen eine schwere Fatigue (3). Die autonome Dysfunktion könnte durch Änderung kardiopulmonaler, vaskulärer, gastrointestinaler oder immunologischer Funktionen Fatigue induzieren oder verstärken. Ziel dieser Studie ist daher, die autonome Dysfunktion bei Patient:innen mit RA zu charakterisieren und einen möglichen Zusammenhang mit Fatigue zu untersuchen.

Methoden:

Die Datenerhebung erfolgte über einen Zeitraum von sechs Monaten an 28 Patient:innen. Die Erhebung der autonomen Dysregulation erfolgt anhand des COMPASS31-Fragebogens (Composite Autonomic Symptom Score), der aus sechs Domänen des autonomen Nervensystems insgesamt 31 Fragen enthält (4). Die Schwere der Fatigue wird im Rahmen der IDEA Fast-Studie über den FACIT-F-Fragebogen (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue) eingeschätzt, der insgesamt 13 Fragen aus den Bereichen Müdigkeit, Schwäche und Schwierigkeiten bei der Durchführung der üblichen Aktivitäten aufgrund von Müdigkeit umfasst (5).

Ergebnisse:

Bei einem Durchschnittswert von $22,2 \pm 16,4$ zeigten alle Patient:innen eine autonome Dysfunktion, wobei der Gastrointestinaltrakt (92,9 %), die Sekretomotorik (82,1 %) und die Pupillomotorik (82,1 %) am häufigsten betroffen waren. Die seltenste Dysfunktion waren vasomotorische Veränderungen (25,00 %). Seropositive Patient:innen ($30,2 \pm 17,62$ bzw. $32,2 \pm 17,15$) wiesen im Vergleich zu seronegativen Patient:innen ($14,1 \pm 11,42$ bzw. $12,3 \pm 8,57$) höhere Scores im COMPASS31 auf und damit vermehrte autonome Dysfunktion. Ähnliches zeigte sich beim FACIT-F, wobei Seropositive

(22,1±9,97 bzw. 20,9±11,27) niedrigere Scores als Seronegative (35,7±11,88 bzw. 36,8±9,04) aufwiesen und somit eine schwerere Fatigue zeigten. Für den COMPASS31 und den FACIT-F konnte in der Kohorte eine negative Korrelation mit einem Pearson's r von -0,576 ($p < 0,05$) nachgewiesen werden.

Schlussfolgerung:

Es bedarf weiterer funktioneller Untersuchungen der verschiedenen Bereiche des autonomen Nervensystems, um den pathophysiologischen Einfluss auf die Fatigue zu ermitteln. Basierend auf diesen Erkenntnissen könnten diagnostische und therapeutische Ansätze zur Linderung von Fatigue bei RA entwickelt werden.

Quellenangaben:

- 1 Bellocchi C, Carandina A, Montinaro B, Targetti E, Furlan L, Rodrigues GD, u. a. The Interplay between Autonomic Nervous System and Inflammation across Systemic Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci.* 23. Februar 2022;23(5):2449.
- 2 Adlan AM, Lip GYH, Paton JFR, Kitas GD, Fisher JP. Autonomic function and rheumatoid arthritis—A systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* Dezember 2014;44(3):283–304.
- 3 Davies K, Dures E, Ng WF. Fatigue in inflammatory rheumatic diseases: current knowledge and areas for future research. *Nat Rev Rheumatol.* November 2021;17(11):651–64.
- 4 Sletten DM, Suarez GA, Low PA, Mandrekar J, Singer W. COMPASS 31: A Refined and Abbreviated Composite Autonomic Symptom Score. *Mayo Clin Proc.* Dezember 2012;87(12):1196–201.
- 5 Cella D, Lai JS, Stone A. Self-reported fatigue: one dimension or more? Lessons from the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy—Fatigue (FACIT-F) questionnaire. *Support Care Cancer.* September 2011;19(9):1441–50.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Initiierung von Glucocorticoiden vor Beginn der rheumatologischen Versorgung ist assoziiert mit längerer Glucocorticoid-Nutzung bei älteren Patienten mit rheumatoider Arthritis: Eine Analyse von Medicare- und U.S.-Registerdaten

Andriko Palmowski^{1,2,3}, Eric Roberts², Jing Li², Emma Kersey², Rachael Stovall⁴, Frank Buttgereit¹, Jinoos Yazdany², Gabriela Schmajuk²

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

²University of California San Francisco, San Francisco, United States

³The Parker Institute, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark

⁴University of Washington, Seattle, United States

Einleitung:

Aktuelle Leitlinien empfehlen, Glucocorticoide (GC) bei rheumatoider Arthritis (RA) zu vermeiden (ACR [1]) oder sie nur für kurze Zeit zu verwenden (EULAR [2]). Trotz möglicher unerwünschter Ereignisse bei GC-Langzeiteinnahme, insbesondere bei älteren Menschen, ist eine Langzeitnutzung von GC weltweit recht häufig [3-5]. Ziel dieser Arbeit war es zu überprüfen, ob die Einleitung einer GC-Therapie vor Beginn der rheumatologischen Versorgung mit längerer GC-Nutzung assoziiert ist.

Methoden:

Zwei Datenquellen aus den U.S.A (Rheumatology Informatics System for Effectiveness [RISE]-Register und Medicare) (2016-2018) wurden miteinander verknüpft. Die Verwendung von RISE ermöglichte die Erfassung detaillierter klinischer Daten, während die Nutzung von GC über das gesamte Versorgungskontinuum mit Medicare-Claims erfasst wurde. Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren mit ≥ 2 RA-ICD-Codes in RISE wurden eingeschlossen. Das Datum des ersten ICD-Codes war das Indexdatum und signalisierte den Eintritt in die rheumatologische Versorgung. Der Beginn der GC-Behandlung (zwischen 3 Monaten vor und 6 Monaten nach dem Indexdatum) und die kontinuierliche GC-Einnahme bis 12 Monate nach dem Indexdatum wurden mit Medicare Claims erfasst; „kontinuierlich“ meint die Nutzung ohne Pausen von >6 Monaten. Die meisten Variablen wurden in RISE (während der 6 Monate nach Indexdatum) erfasst. **Abbildung 1** zeigt das Studiendesign.

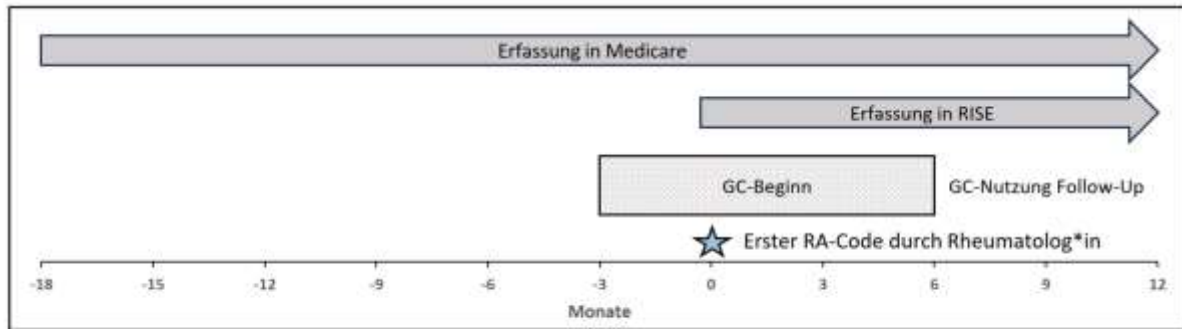


Abbildung 1. Studiendesign. Der blaue Stern zeigt das Indexdatum an. GC, Glucocorticoid; RA, rheumatoide Arthritis; RISE, Rheumatology Informatics System for Effectiveness.

Zunächst wurden Kaplan-Meier-Kurven erzeugt, um die Dauer der GC-Einnahme bei Patienten mit GC-Beginn vor bzw. nach Indexdatum anzuzeigen. Cox-Proportional-Hazards-Modelle wurden genutzt, um die zwei Gruppen nach Adjustierung für Confounder zu vergleichen. In das Hauptmodell wurden Alter, Geschlecht, Ethnizität, Area Deprivation Index (als Surrogat für den sozioökonomischen Status; anhand von Postleitzahlen), Charlson-Comorbidity-Index, Body-Mass-Index, Seropositivität und DMARD-Initiierung (ja/nein) einbezogen. Ein zweites Modell berücksichtigte zusätzlich Krankheitsaktivität (CDAI oder RAPID3; falls beide verfügbar: CDAI). Zusätzlich wurden Patienten mit und ohne COPD miteinander verglichen, da COPD ebenfalls eine Indikation für GC sein kann. Zuletzt wurden die durchschnittlichen täglichen GC-Dosen geschätzt.

Ergebnisse:

1.733 Patienten (67 % weiblich; Durchschnittsalter 76 ± 6 Jahre) wurden eingeschlossen. 41 % nahmen innerhalb des definierten Zeitraums GC ein, im Durchschnitt 16 ± 58 Tage vor Eintritt in die rheumatologische Versorgung. GC-Verordnungen vor dem Eintritt in die rheumatologische Versorgung stammten zumeist von Ärzten der Grundversorgung bzw. Internist*innen (38 %). Die durchschnittliche Dauer der GC-Einnahme betrug 157 Tage (95%-CI 143 - 170); 21 % nahmen auch nach 12 Monaten noch GC ein. Der Beginn der GC-Behandlung vor Eintritt in die rheumatologische Versorgung war mit längerer GC-Einnahme assoziiert (**Abbildung 2**), selbst nach Adjustierung für Confounder (Hauptmodell [n=629]: Hazard Ratio [HR] 0,61; 95%-CI 0,51 - 0,74; Modell inkl. Krankheitsaktivität [n=262]: HR 0,70; 95%-CI 0,51 - 0,95). Die Nebendiagnose COPD hatte keinen Einfluss auf die Dauer der GC-Einnahme. Bei Patienten, die über ≥ 3 Monate GC einnahmen, betrug die durchschnittliche tägliche GC-Dosis < 5 mg/d Prednison-Äquivalent.

Dauer der GC-Nutzung

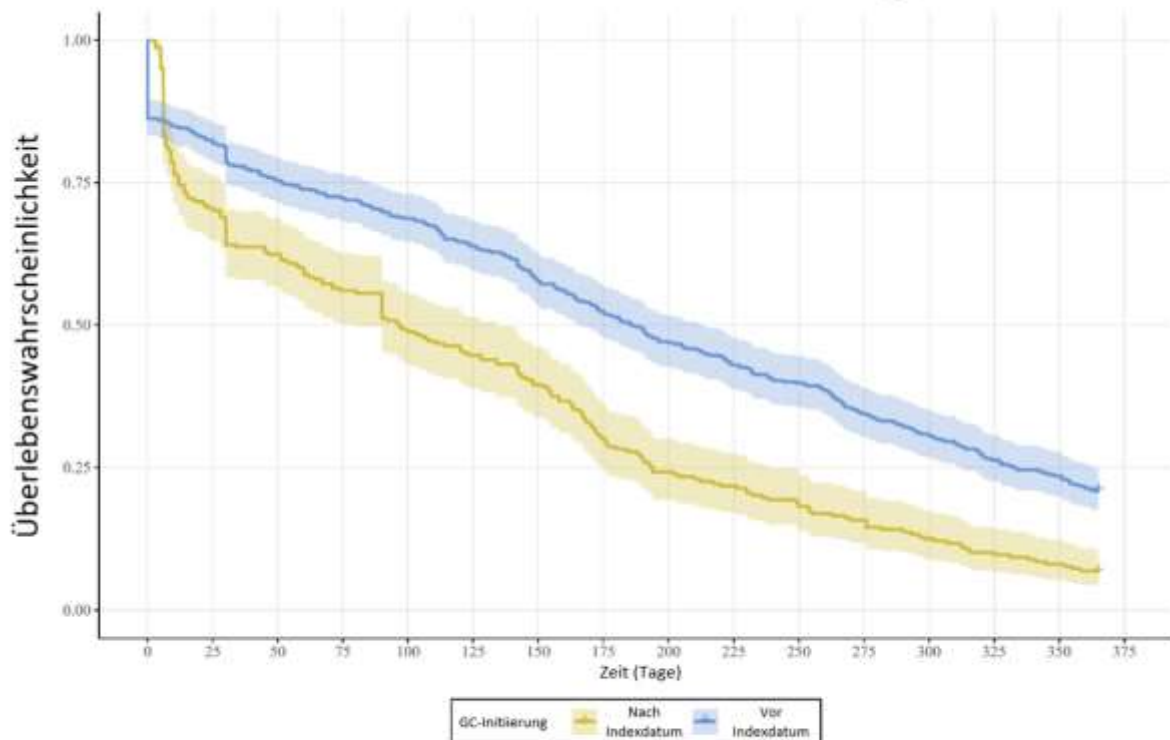


Abbildung 2. Die Kaplan-Meier-Kurve zeigt die Dauer der Glucocorticoid-Nutzung von Patient*innen mit Einnahmebeginn vor bzw. nach dem Indexdatum. GC, Glucocorticoid.

Schlussfolgerung:

GC werden bei der frühen RA in den U.S.A. häufig eingesetzt und meist begonnen, bevor Patienten in die rheumatologische Versorgung kommen. GC werden auch über längere Dauer in niedriger Dosierung genutzt. Ein Beginn von GC vor Beginn der rheumatologischen Versorgung ist in den U.S.A. recht üblich und ist assoziiert mit längerer GC-Einnahmedauer. Initiativen zur Reduzierung der GC-Exposition bei RA werden eine engere Zusammenarbeit zwischen Rheumatolog*innen und Zuweiser*innen erfordern. Ob die Ergebnisse auf Deutschland übertragbar sind, ist eine Frage für die weitere Forschung.

Quellenangaben:

1. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis care & research.* 2021;73(7):924-39. doi: <https://doi.org/10.1002/acr.24596>.
2. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023;82(1):3-18. doi: 10.1136/ard-2022-223356.
3. Andersen KM, Schieir O, Valois M-F, Bartlett SJ, Bessette L, Boire G, et al. A Bridge Too Far? Real-World Practice Patterns of Early Glucocorticoid Use in the Canadian Early Arthritis Cohort. *ACR Open Rheumatology.* 2022;4(1):57-64. doi: <https://doi.org/10.1002/acr2.11334>.

4. Roubille C, Rincheval N, Dougados M, Flipo RM, Daurès JP, Combe B. Seven-year tolerability profile of glucocorticoids use in early rheumatoid arthritis: data from the ESPOIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(11):1797-802. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210135.
5. Xie W, Huang H, Li G, Hao Y, Gui Y, Wang Y, et al. Dynamical trajectory of glucocorticoids tapering and discontinuation in patients with rheumatoid arthritis commencing glucocorticoids with csDMARDs: a real-world data from 2009 to 2020. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(8):997-1003. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-220112.

Offenlegungserklärung:

AP wurde durch Forschungsförderung der Deutschen Autoimmun-Stiftung unterstützt. JY wird durch NIH/NIAMS K24-AR-074534, R01HS028024 und P30-AR-070155 gefördert. RS wird durch NIH/NCATS-UCSF-CTSI TL1 TR001871 unterstützt. AP: Advisory Boards (Novartis). ETR, GS, JL, EK, RS: Keine COI. FB: Beratungshonorare, Honrare, Reisekosten (Abbvie, Horizon Therapeutics, Pfizer und Sparrow), Forschungsförderung durch Horizon Therapeutics, Pfizer und Abbvie. JY: Forschungsförderung durch Gilead, Astra Zeneca, BMS Foundation und Aurnia; Beratung (Pfizer und AstraZeneca).

Persistenz auf JAK-Inhibitoren und Biologika bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis in der täglichen Praxis: Auswertung der Rhadar-Datenbank

Linus Maximilian Risser¹, Torsten Witte¹, Matthias Englbrecht², Patrick-Pascal Strunz³, Matthias Fröhlich³, Marc Schmalzing³, Michael Gernert³, Peter Bartz-Bazzanella^{4,5}, Cay von der Decken^{4,5,6}, Kirsten Karberg⁷, Georg Gauler⁸, Patrick Wurth⁸, Susanna Späthling-Mestekemper⁹, Christoph Kuhn¹⁰, Wolfgang Vorbrüggen⁶, Martin Welcker¹¹, Stefan Kleinert^{3,12}

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Germany

²Freelance Healthcare Data Scientist, Eckental, Germany

³Universitätsklinikum Würzburg (UKW), Medizinische Klinik und Poliklinik II - Rheumatologie/ Klinische Immunologie, Würzburg, Germany

⁴Rhein-Maas Klinikum GmbH, Klinik für Internistische Rheumatologie, Würselen, Germany

⁵Medizinisches Versorgungszentrum, Stolberg, Germany

⁶Verein zur Förderung der Rheumatologie e.V., Würselen, Germany

⁷Praxis für Rheumatologie und Innere Medizin, Berlin, Germany

⁸Rheumapraxis Osnabrück, Osnabrück

⁹Rheumapraxis München, München, Germany

¹⁰Praxis für Rheumatologie, Karlsruhe

¹¹Medizinisches Versorgungszentrum für Rheumatologie Dr. M. Welcker GmbH, Planegg, Germany

¹²Praxisgemeinschaft Rheumatologie - Nephrologie, Erlangen, Germany

Einleitung:

Seit der Zulassung der Janus-Kinase-Inhibitoren (JAKi) steht neben den Biologika („biological disease-modifying antirheumatic drugs“ [bDMARDs]) eine weitere Behandlungsalternative für die Therapie der Rheumatoiden Arthritis (RA) zur Verfügung.

Ziel dieser Auswertung der pseudonymisierten RheumaDatenRhePort (Rhadar)-Datenbank war es, die Persistenz auf unterschiedlichen bDMARDs (Rituximab, Abatacept, Interleukin-6-Inhibitoren (IL-6 Inhibitoren), Tumor Nekrose Faktor Inhibitoren (TNFi)) sowie JAKi zu vergleichen.

Methoden:

Wir führten eine retrospektive Analyse der Rhadar-Datenbank durch. Eingeschlossen wurden RA-Patienten, die zwischen dem 15. Januar 2015 und dem 17. Oktober 2023 eine neu verordnete Therapie mit einem bDMARD oder JAKi erhielten. Mittels einer nach Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer adjustierten Cox-Regression wurde das Drug Survival zwischen den Basistherapien verglichen. Die statistische Analyse wurde mit R (Version 4.3.2) (2) bzw. RStudio (Version 2023.12.0+369) (3) durchgeführt.

Ergebnisse:

Im Analysezeitraum wurden 4678 Therapien mit bDMARDs (TNFi: 2237, IL-6 Inhibitoren: 640, Abatacept: 262, Rituximab: 165) bzw. JAKi (1374) begonnen. Nach 5 Jahren war die Survivalrate in der JAKi-Gruppe am höchsten (68,3%) im Vergleich zu den Patienten auf TNFi (58,6%), IL-6 Inhibitoren (58,6%), Abatacept (55,0%) oder Rituximab (53,3%). Die adjustierte Cox-Regressionsanalyse ergab eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch bei Patienten, die Rituximab (HR 1,36 [95% CI 1,06-1,74], $p=0,015$), Abatacept (HR 1,46 [95% CI 1,18-1,80], $p<0,001$), IL-6 Inhibitoren (HR 1,20 [95% CI 1,02-1,42], $p=0,026$) oder TNFi (HR 1,29 [95% CI 1,15-1,46], $p<0,001$) erhielten, gegenüber der Referenzgruppe JAKi. Zwischen den bDMARDs ließen sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Im Kaplan-Meier-Diagramm (Abbildung 1) zeigt sich ein deutlicher Abfall der Rituximabkurve zwischen 24 und 36 Monaten Therapiedauer. 60% der entsprechenden Therapieabbrüche ereigneten sich zwischen März 2020 und Juli 2022. Bitte kopieren Sie hier Ihren Text ein.

Schlussfolgerung:

Die Persistenz auf JAKi nach 5 Jahren war signifikant höher als auf bDMARDs. Ein Zusammenhang zwischen der geringeren Persistenz auf Rituximab und der COVID-19-Pandemie scheint bei vermehrten Therapieabbrüchen zwischen März 2020 und Juli 2022 wahrscheinlich.

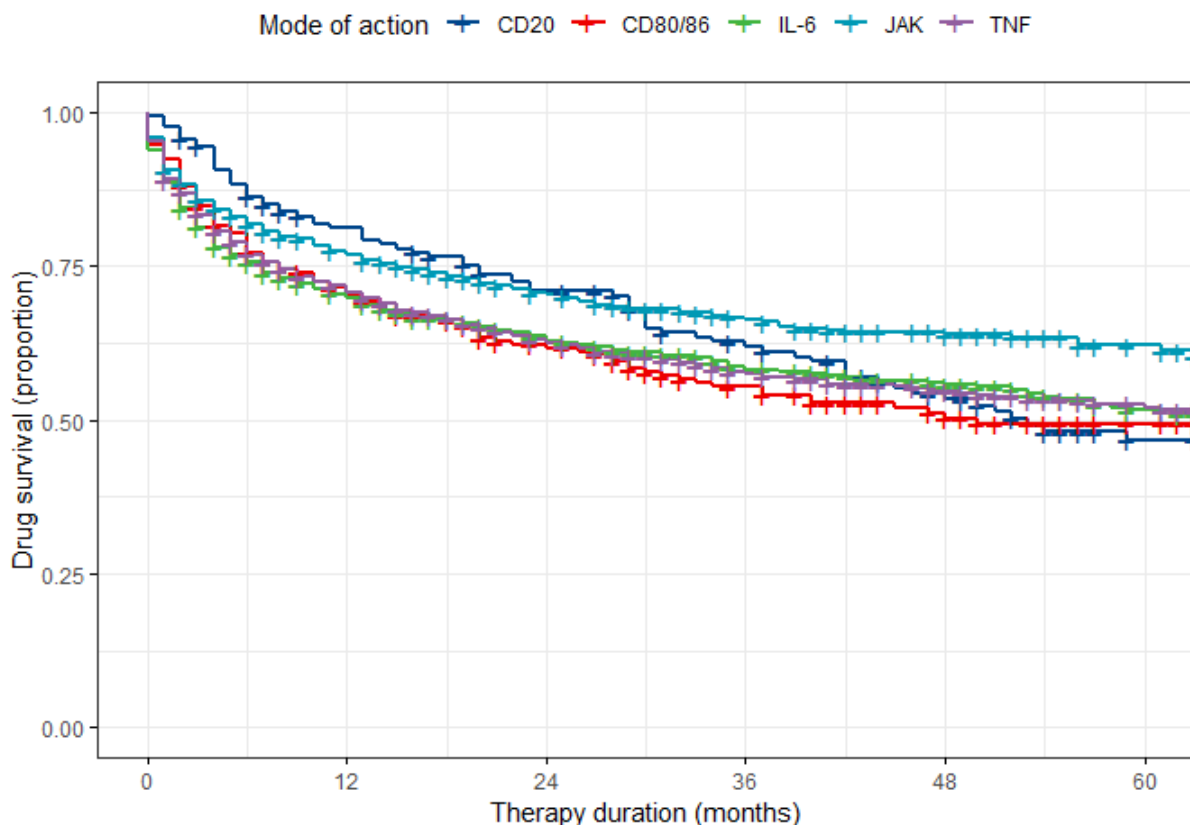


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven für das Drug Survival der bDMARDs bzw. JAKi. Rituximab (CD20), Abatacept (CD80/86), IL-6 Inhibitoren (IL-6), JAK (JAKi), TNF (TNFi)

Quellenangaben:

- (1) Stefan Kleinert, Peter Bartz-Bazzanella, Cay von der Decken, Johannes Knitza, Torsten Witte, Sándor P. Fekete, et al. A Real-World Rheumatology Registry and Research Consortium: The German RHADAR Registry Journal of Medical Internet Research. 2021; accepted with minor changes.
- (2) R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2018.
- (3) RStudio Team. RStudio: Integrated Development for R. RStudio, Inc, Boston, MA. 2016.

Low Pregnenolone Levels/-Deficiency in Patients with Rheumatoid Arthritis and Fibromyalgia Syndrome - an Interesting Biomarker and Potential Therapeutic Target

Uwe Schütz¹, Walter Maier-Janson²

¹Schmerzzentrum Bodensee-Oberschwaben, Orthopädie, Ravensburg

²Schmerzzentrum Bodensee-Oberschwaben, Neurologie, Ravensburg

Einleitung:

We tested the hypothesis that decreased pregnenolone levels are common in patients with rheumatoid arthritis (RA) and fibromyalgia (FMS). Pregnenolone (PR) synthesis is the first and rate-limiting step in steroidogenesis, in which cholesterol is converted in mitochondria to pregnenolone (Figure), the precursor of all steroid hormones. Pregnenolone was used successfully in the 1940's with effects on fatigue and cognition in the 1940's (Pincus, 1945) and later at higher doses in RA (Dordick, 1951). PR lost its focus when the more effective synthetic cortisone was implemented.

Methoden:

Serum pregnenolone sulphate (PR-S) levels were analysed to assess PR deficiency. Levels range from 27 to 80 µg/l depending on age.

We studied 90 patients (78 females/12 males) with a mean age of 58.1 years.

- 40 patients with RA: 20 with seropositive RA (RF and/or CCP positive) and 20 with a clinical diagnosis of seronegative RA
- 50 patients with a clinical diagnosis of FMS

All PR-S values were compared with a control group of 50 patients with MS/migraine, low back pain.

Ergebnisse:

The mean PR-S level in seropositive RA patients was 21.9 µg/l, and 24.5 in FMS patients compared to 34.8 in seronegative RA patients and 42.1 µg/l in the control group (mean age of 53.8 years, 42 f/8 m).

Schlussfolgerung:

These results suggest a high probability of low PR-S levels/PR deficiency in seropositive RA and FMS patients with very low levels in seropositive RA and FMS.

As a limiting hormone for all biological steroid hormones, PR is a likely biomarker for mitochondrial dysfunction. This and the "forgotten" effects of PR as an active neurosteroid (Vallee, 2016) may lead to possible future therapeutic approaches as we now have the ability to measure PR levels instead of relying solely on clinical symptoms.

Further studies are needed to prove the hypothesis that low PR-S levels cause a "supply chain problem" and thus explain the diversity of symptoms in RA and FMS. Pregnenolone or new synthetic analogues may be an interesting therapeutic target especially for patients with a co-morbidity of fatigue or as an add-on drug for patients with requiring cortisone on basic immunotherapy with a high risk of osteoporosis or RA with low humoral activity.

Quellenangaben:

1. Miller WL, Auchus RJ. The Molecular Biology, Biochemistry, and Physiology of Human Steroidogenesis and Its Disorders *Endocrine Reviews* ,2011 Feb;32(1):81-151.
2. Römmler A, Editor, *Hormones*, Georg Thieme Verlag, 2014.
3. Dordick JR, Ehrlich ME, Alexander S, Kissin AM. Pregnenolone in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1951;244(9):324-6. doi: 10.1056/NEJM195103012440903.
4. Pincus G, Hoagland H. Effects of administration of delta5- pregnenolone to factory workers. *Psychosom Med*. 1945;7:342-52. doi:10.1097/00006842-194511000-00004.
5. Vallée M. Neurosteroids and potential therapeutics: Focus on pregnenolone. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;160:78-87. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.030.

RA.23

Association between patient-reported pain and achieving remission or low disease activity at 3 months in patients with rheumatoid arthritis from the RA-BE-REAL study

Peter C. Taylor¹, Walid Fakhouri², Samuel Ogwu², Ewa Haladyj², Bruno Fautrel³, Rieke H. E. Alten⁴, Peter Nash⁵, Eugen Feist⁶

¹University of Oxford, Botnar Research Centre, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Oxford, Vereinigtes Königreich

²Eli Lilly and Company Ltd, Indianapolis, United States

³Sorbonne University, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, France

⁴Schlosspark Klinik, Berlin, Germany

⁵Griffith University, ⁵Department of Medicine at the University of Queensland, at the school of Medicine, Brisbane, Australia

⁶Helios Clinic, Department of Rheumatology, Vogelsang Gommern, Germany

Einleitung:

RA-BE-REAL is a 3-year, multinational, prospective, observational study of adult patients with RA starting baricitinib (BARI) or any biologic or other targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (b/tsDMARDs).

Zielsetzung:

Assess the association of patient-reported pain and remission or low disease activity (LDA) at 3-month (M) in patients receiving BARI or other treatments, in RA-BE-REAL.

Methoden:

The analyses report on patients with RA who were prescribed, for the first time, BARI (cohort A) or a tumor necrosis factor inhibitor (TNFi) (cohort B-TNFi) or any other mode of action treatment (cohort B-OMA) including other b/tsDMARDs. Pain was measured using visual analogue scale [VAS] (0-100 mm) at 3M. Proportion of patients with $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ and $\geq 70\%$ pain improvement from baseline and pain VAS ≤ 10 mm, ≤ 20 mm and > 20 mm was also assessed. Disease activity was measured using clinical disease activity index (CDAI), remission (CDAI ≤ 2.8) or LDA (CDAI < 10).

Ergebnisse:

673 patients with available data on disease activity at 3M were included in this analysis. At baseline patients in cohort B-TNFi had a shorter disease duration and were more often naive to b/tsDMARDs. 84-97% of patients across the treatment cohorts had residual pain (VAS >20mm) at baseline.

At 3M, achievement of pain improvement $\geq 30\%$ was observed in 81% (BARI), 71% (cohort B-TNFi) and 79% (cohort B-OMA) of $\geq 50\%$ in 67%, 57% and 62% and of $\geq 70\%$ in 46%, 41% and 40%, respectively.

At 3M, the proportion of patients with residual pain (VAS >20) for the treatment groups that achieved Remission/LDA or those that did not achieve Remission/LDA was 38% or 92% for BARI, 45% or 91% for cohort B-TNFi and 44% or 95% for cohort B-OMA, respectively. A significantly higher mean change from baseline in Pain VAS measurements was observed in patients achieving remission/LDA under BARI (-32.6mm) than cohort B-TNFi (-27.3mm) and B-OMA (-28.0mm) at 3M.

Schlussfolgerung:

Patients treated with BARI besides having longer disease duration and higher number of previous b/tsDMARDs are more likely to achieve pain control than patients receiving TNFi/OMA. Almost half the patients who achieved remission/LDA and who had baricitinib treatment achieved $\geq 70\%$ pain relief.

Table 1: Patient Demographics and Disease Characteristics at Baseline

| | Achieved Remission/LDA at 3 Months | | | Did not achieved Remission/LDA at 3 Months | | |
|--|------------------------------------|--------------------------|------------------------|--|--------------------------|------------------------|
| | Cohort A BARI (N=190) | Cohort B-TNFI (N=111) | Cohort B-OMA (N=63) | Cohort A BARI (N=130) | Cohort B-TNFI (N=103) | Cohort B-OMA (N=76) |
| Age, years | 58.8(13.4) | 53.3(14.7) | 61.1(12.7) | 59.6(13.0) | 56.9(13.6) | 58.1(12.2) |
| Female, n (%) | 143(75.3) | 79(71.2) | 45(71.4) | 105(80.8) | 81(78.6) | 65(85.5) |
| Duration of RA from diagnosis to enrolment at baseline | 10.0(9.1) | 5.6(6.7) | 10.6(9.8) | 10.5(9.5) | 8.0(10.0) | 12.3(10.5) |
| Prior RA treatment at baseline, n (%) | | | | | | |
| csDMARD | 157(82.6) | 98(88.3) | 52(82.5) | 90(69.2) | 93(90.3) | 56(73.7) |
| Any b/tsDMARD | 81(42.6) | 31(27.9) | 32(50.8) | 91(70.0) | 25(24.3) | 55(72.4) |
| TNFi | 57(30.0) | 18(16.2) | 28(44.4) | 63(48.5) | 16(15.5) | 45(59.2) |
| Biologic | 34(17.9) | 12(10.8) | 16(25.4) | 50(38.5) | 8(7.8) | 32(42.1) |
| tsDMARD | 11(5.8) | 9(8.1) | 3(4.8) | 11(8.5) | 6(5.8) | 6(7.9) |
| CDAI Score at baseline | 20.1(10.1) | 19.7(11.7) | 18.3(7.1) | 28.5(12.1) | 27.1(12.4) | 27.3(12.1) |
| Pain VAS 0-100mm at baseline, n (%) | | | | | | |
| ≤10mm | 12(6.3) | 9(8.1) | 6(9.5) | 2(1.5) | 4(3.9) | 1(1.3) |
| ≤20mm | 24(12.6) | 16(14.4) | 10(15.9) | 4(3.1) | 9(8.7) | 4(5.3) |
| >20mm | 165(86.8) | 95(85.6) | 53(84.1) | 126(96.9) | 93(90.3) | 72(94.7) |
| Physician Global Assessment | 5.2(1.9) | 5.1(2.2) | 4.9(2.2) | 6.2(1.9) | 6.1(1.8) | 5.9(1.7) |
| Patient Global Assessment | 5.4(2.3) | 5.3(2.4) | 5.0(2.5) | 6.6(2.2) | 6.2(2.2) | 6.7(2.1) |
| Data was reported as mean (standard deviation) unless otherwise stated. BARI=baricitinib; TNFi= tumor necrosis factor inhibitor; OMA= other mode of action; N=number; RA=rheumatoid arthritis; b/tsDMARDs=biologic or other targeted synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; csDMARD=Conventional synthetic DMARD; TNFi=tumor necrosis factor inhibitor; VAS=visual analogue scale; CDAI=clinical disease activity index. | | | | | | |
| Note: Patients with missing CDAI data at 3 months were excluded from the analysis as remission or LDA could not be assessed. | | | | | | |

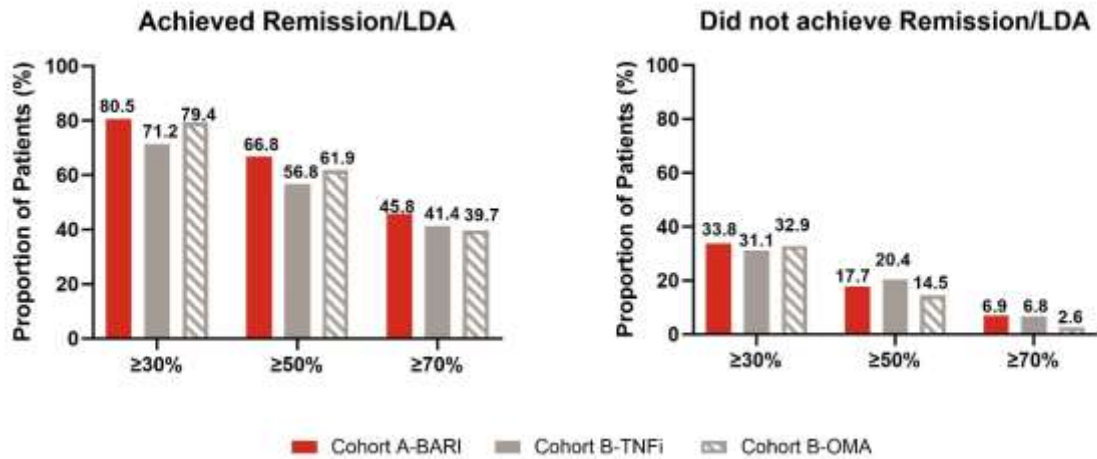


Figure 1: Percentage of patients who achieved improvements in Pain VAS measurements $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ and $\geq 70\%$ by treatment cohort and disease status at 3 months. BARI=baricitinib; TNFi=tumor necrosis factor inhibitor; OMA=other mode of action; LDA=low disease activity.

Offenlegungserklärung:

WF, SO and **EH** are employees and minor shareholders of Eli Lilly and company. **PT** reports grants/contracts from: Galapagos to University of Oxford, consulting fees from: Abbvie, Aqtual, Inc., Biogen, Fresenius, Galapagos, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Lilly, Nordic Pharma, Pfizer, Sanofi, UCB, Acelyrin Inc., and participation on a Data Safety Monitoring Board/Advisory Board for Immunovant, Sanofi and Kymab. **BF** reports grants/contracts from: Abbvie, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, and Consulting fees from: AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Celgene, Celltrion, Chugai, Fresenius Kabi, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Mylan, NORDIC Pharma, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi-Genzyme, SOBI, UCB. **RA** reports consulting fees from: Abbvie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Mylan/Viatrix, Novartis, Pfizer, Roche, USB, payment/honoraria from: Abbvie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Mylan/Viatrix, Novartis, Pfizer, Roche, USB and support for attending meetings/travel from: Abbvie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Mylan/Viatrix, Novartis, Pfizer, Roche, USB. **PN** reports consulting fees from: Amgen Abbvie BMS Janssen Lilly Novartis Servatus UCB, payment/honoraria from Amgen Abbvie BMS Janssen Lilly Novartis UCB, support for attending meetings/travel from: Novartis, Grappa steering committee Chair ARA ASMPOC, stocks from Amgen and GSK. **EF** reports grant support from Lilly, payment/honoraria for lectures from Abbvie, BMS, Janssen, Medac, Novartis, Pfizer and Sobi, support for attending meetings/travel from Lilly, participation on an advisory board from: Abbvie, Novartis and Sanofi.

Wirksamkeit und Sicherheit von Nipocalimab bei Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA): die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-2a-Studie IRIS-RA

Peter C. Taylor¹, Georg Schett², Fowzia Ibranim³, Bei Zhou^{4,4}, Jocelyn H. Leu⁵, Sophia Liva⁵, Qingmin Wang⁵, Ricardo Rojo Cella⁵, Chetan S. Karyekar⁵, Kaiyin Fei⁵

¹University of Oxford, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Oxford, Vereinigtes Königreich

²Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität (FAU), Department of Medicine, Rheumatology and Immunology, Nürnberg, Germany

³Janssen Research & Development, LLC, High Wycombe, Vereinigtes Königreich

⁴Janssen Research & Development, LLC, Chesterbrook, PA, United States

⁵Janssen Research & Development, LLC, Spring House, PA, United States

Einleitung

RA ist eine Autoantikörper-assoziierte chronische Entzündungserkrankung. Trotz gezielter Therapien erreichen bis zur Hälfte der Patienten weder Remission noch geringe Krankheitsaktivität (LDA). Anticitrullinierte Protein-Antikörper (ACPAs), prädiktiv für Gelenkzerstörung, gehören größtenteils zum Immunglobulin-G-Isotyp. Nipocalimab, ein monoklonaler, humaner IgG1-Antikörper, blockiert selektiv und hochaffin den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn), verhindert die Rezirkulation von IgG und reduziert, möglicherweise einschließlich ACPAs und andere pathogene Antikörper, deren Plasmaspiegel. Wir berichten über Wirksamkeit und Sicherheit dieser Phase-2a-Proof-of-Concept Studie (IRIS-RA; NCT04991753).

Methoden

Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA (≥ 6 geschwollene/druckschmerzhaft Gelenke), positivem ACPA oder Rheumafaktor und ≥ 1 TNF-Inhibitor Behandlung wurden im Verhältnis 3:2 randomisiert auf Nipocalimab 15mg/kg i.v. oder Placebo alle 2 Wochen(W) über 10W. Primärer Endpunkt: Veränderung des Disease Activity Score 28 incl. C-reaktivem Protein (DAS28-CRP) zu W12 gegenüber Baseline. Sekundäre Endpunkte: Anteil der Patienten mit ACR20-, ACR50-, ACR70- und ACR90-Ansprechen, DAS28-CRP-Remission sowie Veränderung des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI) zu W12 gegenüber Baseline.

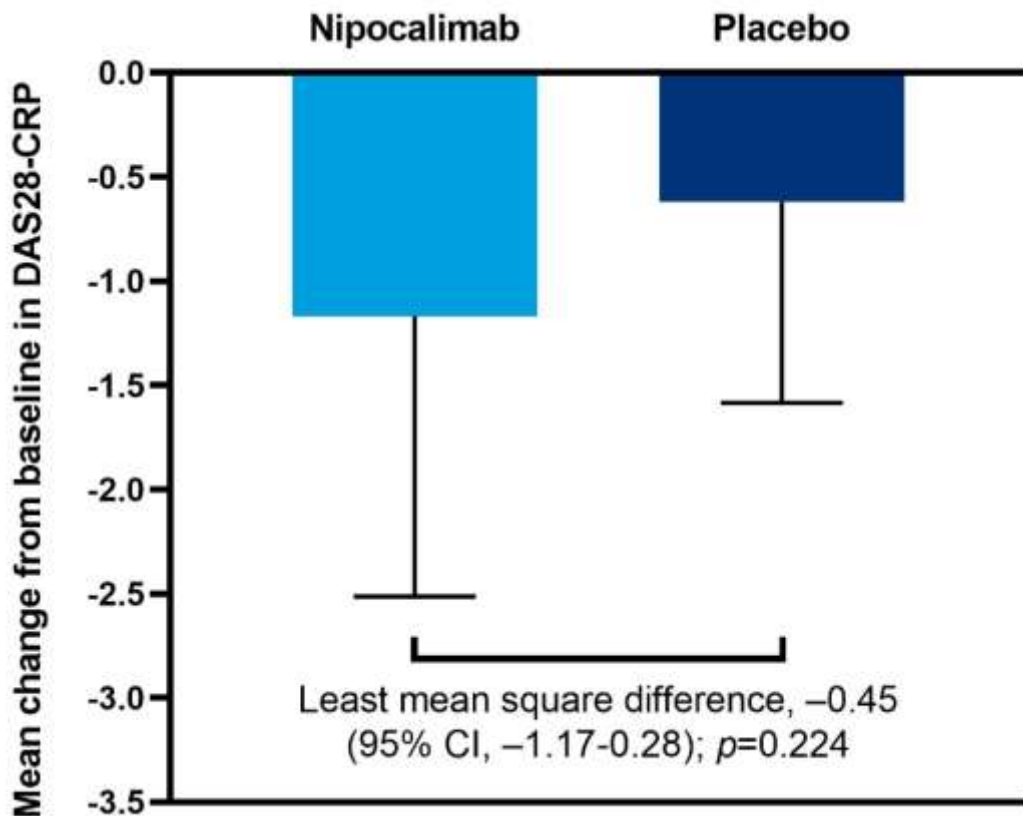
Ergebnisse

Von 53 eingeschlossenen Patienten (Nipocalimab n=33; Placebo n=20) waren 67,9% weiblich und 90,6% weiß; Durchschnittsalter 59 Jahre (Spanne 26-74). Demografie und Erkrankungsdaten waren zwischen den Behandlungsgruppen, außer dem höheren CRP-Wert unter Placebo, vergleichbar. Zu W12 zeigte die Nipocalimab-Gruppe gegenüber Placebo eine numerisch größere DAS28-CRP-Reduktion (Mittelwert [Standardabweichung]: -1,17 [1,34] gegenüber -0,62 [0,96]; mittlere Differenz [95% Konfidenzintervall], -0,45 [-1,17-0,28]; p=0,224; Abbildung) und erreichte ein höheres ACR20-, ACR50-, ACR70- und ACR90-Ansprechen (Tabelle 1). Unter Nipocalimab erreichten 7 (21,2 %) Patienten eine DAS28-CRP-Remission gegenüber 2 (10,0 %) Placebo-Patienten (Behandlungsdifferenz 9,9 % [-9,5-29,3 %]; p=0,456). Ebenso hatten Nipocalimab-Patienten eine stärkere Verbesserung des HAQ-DI-Scores (-0,27 [0,55] gegenüber -0,11 [0,36]). Die medianen Nipocalimab-Serumkonzentrationen nach der Dosis lagen in W0, 2 und 8 zwischen 411,0 und 426,0 µg/ml. 81,8% versus 60,0% der Patienten (Nipocalimab versus Placebo) hatten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAEs, Tabelle 2). Unter Nipocalimab wurden 3 schwerwiegende TEAEs (Verbrennungsinfektion / infusionsbedingte Reaktion / tiefe Venenthrombose), aber keine tödlichen TEAEs gemeldet.

Schlussfolgerung

Nipocalimab führte bei Patienten mit mittelschwerer bis schwerer RA zu konsistenten und numerisch höheren Verbesserungen der ACR20-, ACR50-, ACR70- und ACR90-Ansprechens sowie des DAS28-CRP, der DAS28-CRP-Remission und des HAQ-DI bei einem akzeptablen Sicherheitsprofil. Weitere Untersuchungen folgen, um die Prädiktoren für das Ansprechen auf Nipocalimab zu verstehen.

Abbildung. Veränderung des DAS28-CRP (Disease Activity Score 28 einschließlich C-reaktivem Protein) von Studienbeginn bis Woche 12.



Least mean square difference: Unterschied des kleinste-Quadrate-Mittelwertes;
CI: Konfidenzintervall

Tabelle1. Ansprechen auf Nipocalimab (N=33) und Placebo (N=20) zu Woche 12.

| | Nipocalimab n (%) | Placebo n (%) | Behandlungs-Unterschied^a % (95% CI) | P-Wert |
|-------|-----------------------------|-------------------------|--|--------------------|
| ACR20 | 15 (45.5) | 4 (20.0) | 27.0 (3.2-50.9) | 0.055 |
| ACR50 | 5 (15.2) | 1 (5.0) | 8.6 (-6.7-23.8) | 0.390 ^b |
| ACR70 | 4 (12.1) | 0 | 11.6 (0.9-22.3) | 0.285 ^b |
| ACR90 | 2 (6.1) | 0 | 5.8 (-2.0-13.6) | 0.521 ^b |

^a Der Behandlungsunterschied zwischen Nipocalimab und Placebo und die Konfidenzintervalle (CI) basieren auf der Wald-Statistik mit CMH-Gewichtung.

^b Die p-Werte basieren auf dem CMH-Chi-Quadrat-Test, stratifiziert nach dem zufälligen Stratifizierungsfaktor: MTX-Basiskonsum. Das Mantel-Fleiss-Kriterium wurde bei den angegebenen p-Werten nicht erfüllt und basiere daher auf dem exakten Fisher-Test.

ACR, American College of Rheumatology; CI, Konfidenzintervall; CMH, Cochran-Mantel-Haenszel; MTX, Methotrexat.

Tabelle 2. Unerwünschte Ereignisse

| Patienten, n (%) | Nipocalimab (N = 33) | Placebo (N = 20) |
|--|----------------------|------------------|
| Patienten mit ≥1 TEAE | 27 (81.8) | 12 (60.0) |
| Related TEAEs ^a | 12 (36.4) | 3 (15.0) |
| Häufigste (≥10%) TEAEs | | |
| Rheumatoide Arthritis | 9 (27.3) | 6 (30.0) |
| Kopfschmerz | 4 (12.1) | 1 (5.0) |
| COVID-19 | 4 (12.1) | 0 |
| Ernsthafte TEAEs | 3 (9.1) | 0 |
| Zusammenhängende ernsthafte TEAEs | 1 (3.0) | 0 |
| Infektion nach Verbrennung | 1 (3.0) | 0 |
| Reaktion auf die Infusion | 1 (3.0) | 0 |
| Tiefe Venenthrombose | 1 (3.0) | 0 |
| TEAEs die zum Abbruch der Behandlung führten | 6 (18.2) | 6 (30.0) |
| Zusammenhängende TEAEs die zum Abbruch der Behandlung führten ^a | 1 (3.0) | 1 (5.0) |
| Infektionen | 13 (39.4) | 5 (25.0) |
| Zusammenhängende Infektionen ^{a,b} | 0 | 0 |
| Infektion nach Verbrennung ^b | 1 (3.0) | 0 |
| Infusionsreaktionen ^c | 4 (12.1) | 1 (5.0) |
| Reaktionen an der Einstichstelle der Infusion ^b | 2 (6.1) | 1 (5.0) |
| Hypersensitivität | 3 (9.1) | 0 |
| Hypoalbuminämie (<20 g/l) | 0 | 0 |
| Cholesterin deutlich abnormal | 6 (18.2) | 3 (15) |

a nach Einschätzung des Prüfarztes mit der Studienmedikation zusammenhängend

b nach Einschätzung des Prüfarztes

c in zeitlichem Zusammenhang zur Infusion (während oder 1 Stunde nach Infusion)

TEAEs, treatment-emergent adverse events, behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse.

Offenlegungserklärung:

P. Taylor AbbVie, Biogen, Eli Lilly, Fresenius, Galapagos, Gilead Sciences, GSK, Janssen, Nordic Pharma, Pfizer, Sanofi, UCB; **G. Schett** keine Vergütung für dieses Abstract; **F. Ibrahim, B. Zhou, J. Leu, S. Liva, Q. Wang, R Rojo Cella, C Karyekar, K Fei** sind Mitarbeiter von Janssen, halten Aktien von Johnson & Johnson

Spondyloarthritiden

SpA.01

Significant relationship of trace elements with objective serum inflammatory markers in spondyloarthritis

Styliani Tsiami^{1,2}, Lutz Schomburg³, Thilo Chillon³, Evangelos Rousis^{1,2}, Uwe Gröber³, Xenofon Baraliakos^{1,2}

¹Ruhr Universität Bochum, Bochum, Germany

²Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

³Institut für Experimentelle Endokrinologie (IEE) Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Einleitung:

Selenium (Se) is an essential micronutrient and is identified as an important element for the antioxidant defense. Through its incorporation into selenoproteins, Se is involved in the regulation of oxidative stress, redox state and other important cellular processes, including those involved in innate and adaptive immune response reactions (1). In addition, copper (Cu) and zinc (Zn) are integral functional components of many enzymes and transcriptional regulatory proteins affecting inflammatory responses (2). Our aim was to investigate the micronutrient status of selenium and other trace elements in patients with axial spondyloarthritis (axSpA) and psoriatic arthritis (PsA).

Methoden:

The study included patients with the clinical diagnosis of axSpA or PsA from the prospective daily practice observational cohort (LORE). Serum samples from the biomaterial bank were collected and trace elements were measured using Total reflection X-ray fluorescence (TXRF). In addition, the Se transporter SELENOP and activity of glutathione peroxidase-3 (GPx3) were quantified.

Ergebnisse:

Eighty-four patients with axSpA (60 males, median age 43 years, range 20-74) and 76 patients with PsA (32 males, median age 53 years, range 22-76) were included. Serum Se was relatively low as compared to healthy adults (3), but no differences in the concentrations of serum Cu, Se or Zn were detected between axSpA and PsA. Significant positive correlations were observed between the three biomarkers of Se status (Se, SELENOP and GPx3). Spearman correlation analysis indicated that SELENOP and Zn correlate negatively with c-reactive protein (CRP) in patients with axSpA ($r=-0.34$, $p=0.0013$ and $r=-0.33$, $p=0.0021$ respectively), whereas Cu correlated positively ($r=0.43$, $p<0.001$) (Fig. 1). Similar results were found for inflammation measured by the erythrocyte sedimentation rate (ESR).

Schlussfolgerung:

Se and Zn status are negatively associated with inflammatory burden in axSpA and PsA, whereas Cu shows a positive association. SELENOP proved as sensitive biomarker for objective inflammatory and should be further investigated during therapy with bDMARD with respect to alterations in inflammatory burden.

Quellenangaben:

1. Behne D, Wolters W. Distribution of selenium and glutathione peroxidase in the rat. *J Nutr.* 1983;113(2):456-461. doi:10.1093/JN/113.2.456
2. Chan S, Gerson B, Subramaniam S (1998) The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health. *Clin Lab Med* 18(4):673–685
3. Hughes DJ, et al. Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):1149-61. doi: 10.1002/ijc.29071. Epub 2014 Jul 21. PMID: 25042282.

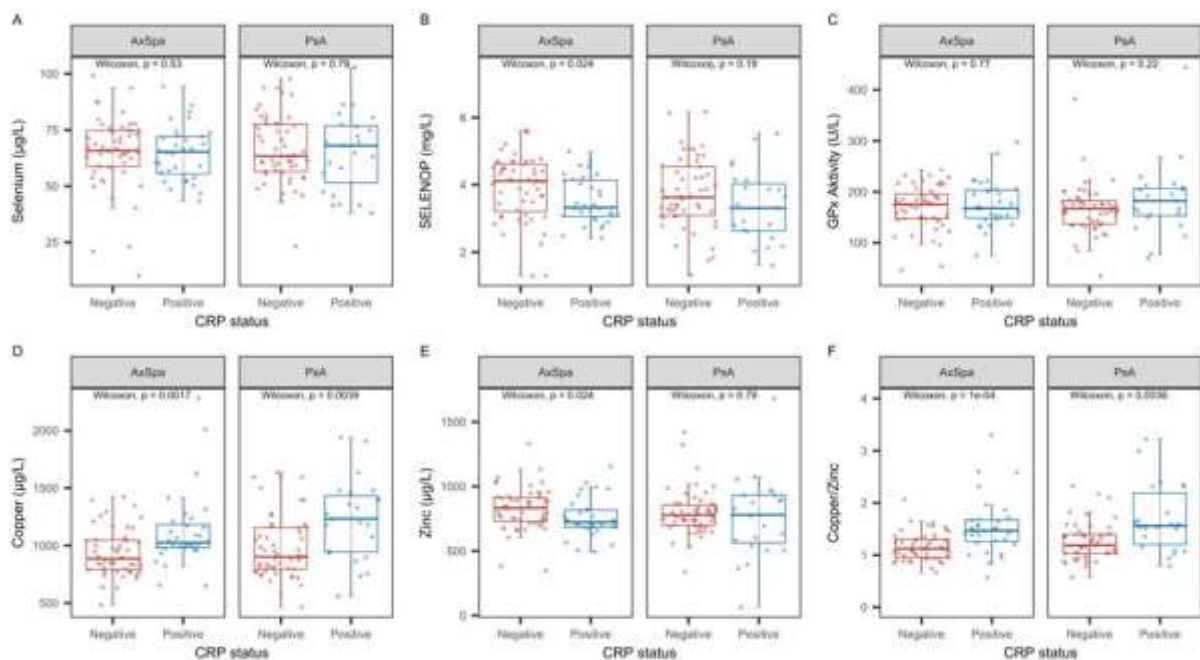


Fig. 1: CRP status and trace elements

Real-world Burden of Uncontrolled Disease Despite Treatment with Tumor Necrosis Factor Inhibitors among Psoriatic Arthritis Patients in the CorEvitas Psoriatic Arthritis/Spondyloarthritis Registry

Alexis Ogdie¹, Xiaolan Ye², Christopher D. Saffore², Bhumik Parikh², Thomas Iyile², Taylor Blachley³, Melissa Eliot³, Nicole Middaugh³, Philip J. Mease⁴

¹Perelman School of Medicine, University of Pennsylvania, Departments of Medicine and Epidemiology, Philadelphia, Pennsylvania, United States

²AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, United States

³CorEvitas, LLC, Waltham, Massachusetts, United States

⁴Swedish Medical Center/Providence St. Joseph Health and University of Washington, Seattle, Washington, United States

Einleitung:

Psoriatic Arthritis (PsA) is a chronic inflammatory disease impacting functional ability and quality of life [1]. Although biologic therapies including Tumor Necrosis Factor inhibitors (TNFi) improved management of PsA, patients continue to experience suboptimal disease control [2, 3].

Objectives: To quantify disease burden in patients with PsA who initiated and maintained a TNFi through 12 months who did not achieve disease control (minimal disease activity (MDA)) compared to patients who did.

Methoden:

Patients with PsA enrolled in the CorEvitas PsA/Spondyloarthritis Registry (Sept 2013 to Feb 2023) who initiated and persisted through 12 months on the same TNFi with 6- and 12-month follow-up visits were categorized into 4 subgroups according to MDA status: sustained (achieved MDA at 6- and 12-month); improved (did not achieve MDA at 6- but at 12-month); worsened (achieved MDA at 6- but lost MDA at 12-month), and never achieved (did not achieve MDA at 6- or 12-month). Baseline patient characteristics and frequency/proportions of patients at 6-and-12-month were summarized. The association between MDA group (sustained vs. never achieved) and achievement of clinical outcomes or minimal clinically important difference in patient-reported outcomes (PROs) were estimated using Poisson regression models.

Ergebnisse:

Of 338 patients with PsA initiating and persistent on TNFi, 89 (26%) sustained, 32 (9%) improved, 28 (8%) worsened, and 189 (56%) never achieved MDA (Table 1). Overall, 65% (n=221) failed to achieve disease control at 6 months; of those, 14% (n=32) improved to MDA and 86% (n=189) never achieved

MDA at 12 months. At baseline, the sustained MDA group reported lesser disease and PRO symptomology compared to the never achieved MDA group (Table 1). Patients who never achieved MDA experienced worse disease activity and PROs at 6 and 12 months versus those who sustained MDA (Figure 1).

Schlussfolgerung:

Despite persistent TNFi use, almost 7/10 patients failed to achieve MDA at 6 months; of these, almost 9/10 patients did not achieve MDA at 12 months. Patients who never achieved MDA experienced a higher disease burden, including worse clinical outcomes and PROs. These results suggest that patients who do not respond earlier to treatment may not respond longer term.

Quellenangaben:

1. Ogdie, A, et al. *Rheum Dis Clin North Am.* 2015. **41**(4): p. 545-68.
2. Coates, LC, et al. *Nat Rev Rheumatol.* 2022. **18**(8): p. 465-479.
3. Mantravadi, S, et al. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2017. **10**(8): p. 899-910.

Offenlegungserklärung:

Alexis Ogdie AbbVie, Amgen, BMS, Celgene, Corrona, Eli Lilly, Janssen, Novartis, and Pfizer; Xiaolan Ye AbbVie, AbbVie; Christopher D. Saffore AbbVie, AbbVie; Bhumik Parikh AbbVie, AbbVie; Thomas Iyile AbbVie, AbbVie; Taylor Blachley, CorEvitas LLC (formerly Corrona, LLC); Melissa Eliot, CorEvitas LLC (formerly Corrona, LLC); Nicole Middaugh, CorEvitas LLC (formerly Corrona, LLC); Philip J. Mease, AbbVie, Acelyrin, Aclaris, Alumis, Amgen, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, Inmagene, Janssen, Moonlake Pharma, Novartis, Pfizer, SUN Pharma, UCB, Takeda, Ventyx, and Xinthera. CorEvitas is supported through contracted subscriptions with multiple pharmaceutical companies. This study was a collaborative effort between CorEvitas and AbbVie with financial support provided by AbbVie.

The design, study conduct, and financial support for the study was provided by AbbVie. AbbVie participated in the interpretation of data, review, and approval of the abstract. This study is sponsored by CorEvitas, LLC. CorEvitas has been supported through contracted subscriptions in the last two years by AbbVie, Amgen, Inc., Arena, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celgene, Chugai, Eli Lilly and Company, Genentech, Gilead Sciences, Inc., GlaxoSmithKline, Janssen Pharmaceuticals, Inc., LEO Pharma, Novartis, Ortho Dermatologics, Pfizer, Inc., Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi, Sun Pharmaceutical Industries Ltd., and UCB S.A. Data are available from CorEvitas, LLC through a commercial subscription agreement and are not publicly available. No additional data are available from the authors. No honoraria or payments were made for authorship. Medical writing support was provided by Nakeirah Christie, PhD, of Fishawack Facilitate Ltd, part of Avalere Health, funded by AbbVie.

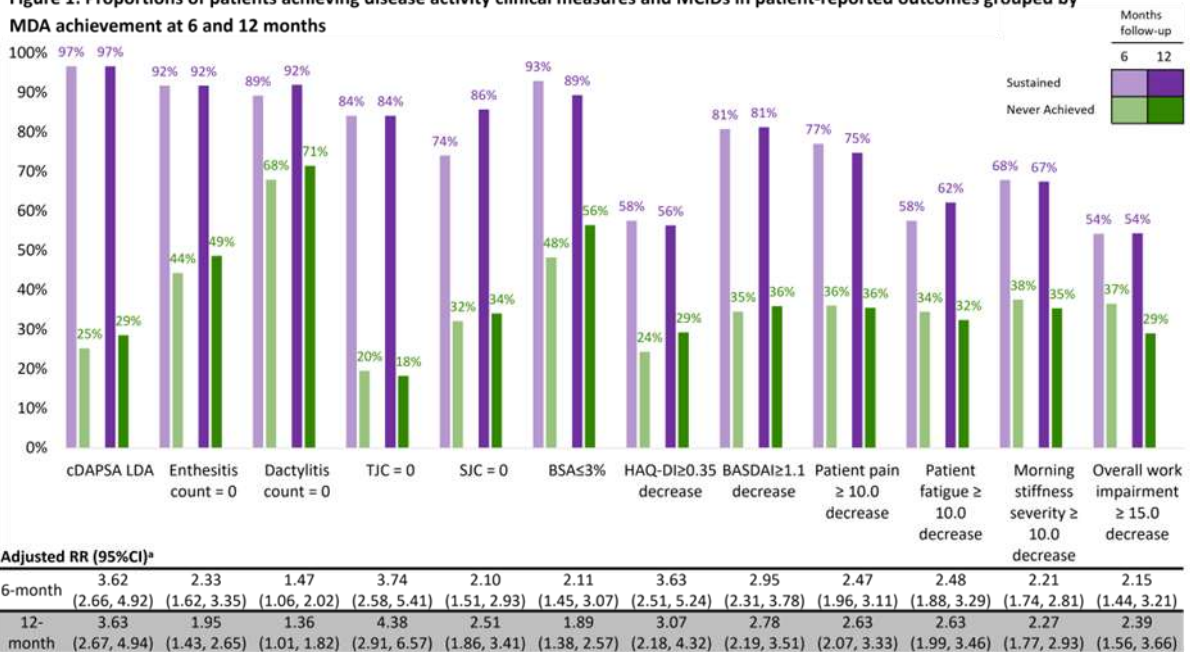
This abstract was previously submitted to EULAR 2024, where it is currently under consideration.

Table 1: Baseline Demographics, Disease Characteristics, and Disease Measures Stratified by MDA Achievement Status

| N (%) | Sustained 89 (26.3) | Improved 32 (9.5) | Worsened 28 (8.3) | Never achieved 189 (55.9) |
|---|------------------------|----------------------|----------------------|------------------------------|
| Demographics, mean (SD) or n/N (%) | | | | |
| Age | 48.9 (14.9) | 52.9 (11.8) | 55.5 (10.1) | 57.3 (12.1) |
| Female | 49 (55.7) | 15 (46.9) | 17 (60.7) | 124 (66.0) |
| Race, white | 79 (91.9) | 29 (93.5) | 21 (77.8) | 124 (66.0) |
| PsA Disease Characteristics, mean (SD) | | | | |
| Year since PsA diagnosis | 4.3 (6.0) | 4.4 (5.8) | 6.0 (7.6) | 6.3 (7.4) |
| Years since PsA symptom onset | 6.7 (8.4) | 6.9 (7.2) | 7.3 (6.7) | 10.5 (9.7) |
| PsA Disease Activity Measures, n/N (%) | | | | |
| Presence of dactylitis | 37 (41.6) | 4 (12.5) | 5 (17.9) | 28 (14.8) |
| Presence of enthesitis | 24 (27.0) | 4 (12.5) | 6 (21.4) | 70 (37.0) |
| BSA > 3% | 28 (31.8) | 14 (45.2) | 8 (28.6) | 58 (31.9) |
| Patient-reported outcome measures, mean (SD) | | | | |
| HAQ-DI (0-3) | 0.7 (0.5) | 0.7 (0.6) | 1.0 (0.6) | 1.2 (0.6) |
| Patient pain VAS (0-100) | 49.7 (26.5) | 47.7 (22.4) | 47.1 (25.0) | 64.3 (20.6) |
| Patient fatigue VAS (0-100) | 43.7 (28.5) | 45.9 (28.6) | 48.2 (23.1) | 62.2 (23.0) |
| Overall work impairment | 29.6 (25.2) | 21.9 (21.3) | 52.2 (31.7) | 44.7 (26.8) |
| Number of prior TNFis, n/N (%) | | | | |
| 0 | 58 (66.7) | 18 (58.1) | 17 (60.7) | 88 (50.3) |
| 1 | 20 (23.0) | 11 (35.5) | 8 (28.6) | 58 (33.1) |
| ≥2 | 9 (10.3) | 2 (6.5) | 3 (10.7) | 29 (16.6) |

BSA, body surface area; PsA, psoriatic arthritis; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; TNFI, tumor necrosis factor inhibitor; VAS, Visual Analogue Scale.

Figure 1: Proportions of patients achieving disease activity clinical measures and MCIDs in patient-reported outcomes grouped by MDA achievement at 6 and 12 months



Langfristig anhaltende Wirksamkeit und Verträglichkeit von Bimekizumab bei allen Formen axialer Spondyloarthritis: 2-Jahres-Ergebnisse aus zwei Phase-III-Studien

Xenofon Baraliakos¹, Atul Deodhar², Désirée van der Heijde³, Filip van den Bosch⁴, Marina Magrey⁵, Walter P. Maksymowych⁶, Tetsuya Tomita⁷, Huji Xu⁸, Ute Massow⁹, Carmen Fleurinck¹⁰, Tom Vaux¹¹, Chetan Prajapati¹¹, Julie Shepherd-Smith¹¹, Alexander Marten⁹, Lianne S. Gensler¹²

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany

²Oregon Health & Science University, Division of Arthritis and Rheumatic Diseases, Portland, United States

³Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, Niederlande

⁴Ghent University and VIB Center for Inflammation Research, Department of Internal Medicine and Pediatrics, Gent, Belgium

⁵Case Western Reserve University, University Hospitals, Cleveland, United States

⁶University of Alberta, Department of Medicine, Alberta, Canada

⁷Graduate School of Health Science, Morinomiya University of Medical Science, Osaka, Japan

⁸Shanghai Changzheng Hospital, Department of Rheumatology and Immunology, Affiliated to Second Military Medical University, Shanghai, China

⁹UCB Pharma, Monheim am Rhein, Germany

¹⁰UCB Pharma, Brüssel, Belgium

¹¹UCB Pharma, Slough, Vereinigtes Königreich

¹²University of California, Department of Medicine, Division of Rheumatology, San Francisco, United States

Introduction:

Bimekizumab (BKZ) erwies sich bei Patient:innen mit aktiver nicht-röntgenologischer (nr-) und röntgenologischer (r-) axialer Spondyloarthritis (axSpA)¹ in den Studien BE MOBILE 1 und 2) als wirksam und verträglich.^{2,3}

Methods:

Die Patient:innen wurden auf BKZ 160mg alle 4 Wochen (Q4W) oder Placebo (PBO); randomisiert. Ab Woche 16 (W16) erhielten alle Patient:innen BKZ 160mg Q4W. Patient:innen, die W52 abgeschlossen hatten, konnten zu BE MOVING Open-Label-Extension (OLE) wechseln.

Die Wirksamkeitsergebnisse werden für Patient:innen aus BE MOBILE 1, 2 und der OLE bis 2 Jahre (104 W; N=586) berichtet.

Results:

Von 254 nr-axSpA- und 332 r-axSpA-Patient:innen, die, nahmen 494 Patient:innen in W52 an BE MOVING teil. Bis Juli 2023 schlossen 456 Patient:innen W104 ab.

Die 1J-Wirksamkeit wurde in den nr-/r-axSpA-Populationen bis zu 2 J erhalten (**Abbildung; Tabelle**).³ Das ASAS40-Ansprechen von W52–104 wurde aufrechterhalten (**nr-axSpA**: 55,9% bis 49,2% [NRI]; 65,1% [142/218] bis 66,1% [125/189; OC]; **r-axSpA**: 61,7% bis 53,9% [NRI]; 68,8% [205/298] bis 67,0% [179/267; OC]). In W104 erreichten 61,2% bzw. 63,4% der nr-/r-axSpA-Patient:innen eine niedrige Krankheitsaktivität (LDA; ASDAS<2,1).

Inaktive Erkrankung (ASDAS <1,3) und partielle Remission gemäß ASAS wurden von etwa 1/3 der Patient:innen in W104 erreicht und beibehalten (ASDAS <1,3 [MI]: **nr-axSpA**: 31,6%; **r-axSpA**: 31,3%; ASAS partielle Remission [NRI]: **nr-axSpA**: 30,7%; **r-axSpA**: 31,3%).

Bis W104 hatten 89,5% (514/574) der Patient:innen ≥ 1 behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (TEAE) unter BKZ. Die häufigsten TEAE [EAIR/100 PJ;]) waren SARS-CoV-2-Infektion (COVID-19; 13,2), Nasopharyngitis (10,2) und Infektion der oberen Atemwege (6,0). EAIR/100 PJ schwerwiegender TEAE war gering (5,4); es wurden keine schwerwiegenden unerwünschten kardiovaskulären Ereignisse/aktive Tuberkulosefälle, schwerwiegende SARS-CoV-2-Infektionen, Anaphylaxien oder Todesfälle gemeldet. Die Häufigkeit von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten war gering (EAIR/100 PJ: 0,1). Bei 72 Patient:innen traten hepatische Ereignisse auf (EAIR/100 PJ: 5,5). Die Malignitätsraten waren niedrig (EAIR/100 PJ: 0,5). Von 122 Patient:innen mit Pilzinfektionen (21,3%; EAIR/100 PJ: 10,0), hatten 76 Candida-Infektionen (13,2%; EAIR/100 PJ: 5,8 – meist oral); davon war keine schwerwiegend/systemisch – 6 Fälle führten zum Abbruch der Studie. Die Inzidenzen von IBD (EAIR/100 PJ: 0,6) und Uveitis (EAIR/100 PJ: 1,6) waren gering.

Conclusion:

Bei axSpA zeigte BKZ bis zu 2J eine anhaltende Wirksamkeit. Es wurden keine neuen Verträglichkeitssignale beobachtet.³

References:

1. Boel A. Ann Rheum Dis 2019;78(11):1545–49
2. van der Heijde D. Ann Rheum Dis 2023;82(4):515–26
3. Baraliakos X. Ann Rheum Dis 2023;10.1136/ard-2023-224803.

Disclosure Statement:

Finanzierung durch UCB Pharma. Redaktionelle Unterstützung durch Costello Medical und finanziert durch UCB Pharma.

Offenlegungen:

XB: Referent für AbbVie, Bristol Myers Squibb, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, MSD, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; vergütete Lehrkraft für AbbVie, Bristol Myers Squibb, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, MSD, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Berater für AbbVie, BMS, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Stipendien/Forschungsunterstützung von Novartis und UCB Pharma.

AD: Referent für Eli Lilly, Janssen, Novartis and Pfizer und UCB Pharma; Berater für AbbVie, Bristol Myers Squibb, Janssen, MoonLake, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Stipendien/Forschungsunterstützung von BMS, Celgene, Eli Lilly, Novartis, Pfizer und UCB Pharma.

DvdH: Beraterin für AbbVie, Bayer, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, Novartis, Pfizer, Takeda und UCB Pharma; Direktorin von Imaging Rheumatology BV.

FvdB: Referent für AbbVie, Amgen, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Berater für AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB Pharma.

MM: Beraterin für AbbVie, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Novartis, Pfizer und UCB Pharma
Forschungsstipendien von AbbVie, Bristol Myers Squibb und UCB Pharma.

WPM: Stipendien/Forschungsunterstützung AbbVie, Bristol Myers Squibb, Boehringer-Ingelheim, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB Pharma;
Stipendien/Forschungsunterstützung von AbbVie, Pfizer und UCB Pharma; Weiterbildungsstipendien von AbbVie, Janssen, Novartis und Pfizer; Chief Medical Officer für Canadian Research and Education (CARE) Arthritis.

TT: Berater für AbbVie, Eli Lilly, Gilead, Novartis und Pfizer; Referent für AbbVie, Astellas, Bristol Myers Squibb, Eisai, Eli Lilly, Janssen, Kyowa Kirin, Mitsubishi-Tanabe, Novartis und Pfizer.

HX: Referent für AbbVie, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Berater für AbbVie, Beigene, BioMap, IASO, Pfizer und UCB Pharma; klinischer Prüfer für Peking-Tsinghua Center for Life Sciences.

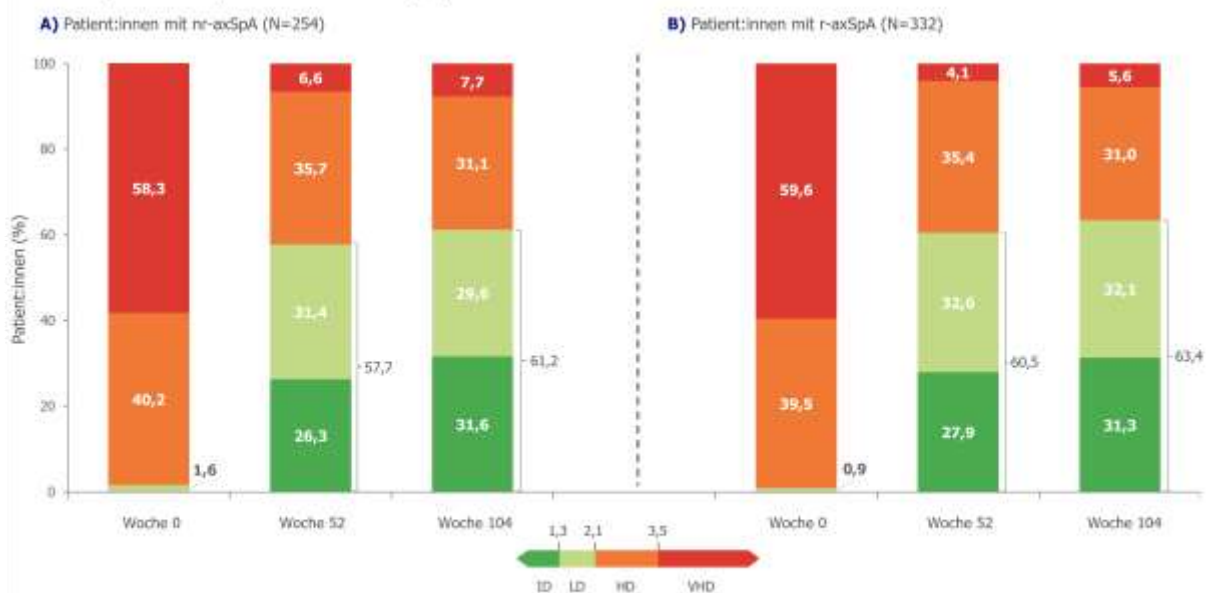
CF: Mitarbeiterin und Anteilseignerin von UCB Pharma.

CP: Mitarbeiter von Veramed LTD.

UM, TV, JSS, AM: Mitarbeiter:innen von, UCB Pharma.

LSG: Beraterin für AbbVie, Acelyrin, Eli Lilly, Fresenius Kabi, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB Pharma;
Stipendien/Forschungsunterstützung von Novartis und UCB Pharma an die Einrichtung gezahlt.

Abbildung. ASDAS-Ansprechen im Zeitverlauf (MI)



Gepooltes, randomisiertes Setting. Patient:innen, die mit BKZ 160 mg Q4W behandelt wurden; umfasst Patient:innen, die ursprünglich zu PBO randomisiert wurden. Die neben den Balken angegebenen Werte für ASDAS <2,1 wurden manuell aus den ASDAS-Ansprechraten berechnet. ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; axSpA: axiale Spondylarthritis; BKZ: Bimekizumab; HD: hohe Erkrankung; ID: inaktive Erkrankung; LD: niedrige Erkrankung; MI: Mehrfach-Imputation; nr-axSpA: nicht-röntgenologisch axSpA; PBO: Placebo; Q4W: alle 4 Wochen; r-axSpA: röntgenologisch Spondylarthritis; VHD: sehr hohe Erkrankung.

Tabelle. Wirksamkeit bis zu 2 Jahre (W104)

| | nr-axSpA | r-axSpA |
|--|-------------------------|-------------------------|
| | BKZ 160 mg Q4W N=254 | BKZ 160 mg Q4W N=332 |
| ASAS40 [NRI] n (%) | 125 (49,2) | 179 (53,9) |
| ASAS partielle Remission [NRI] n (%) | 78 (30,7) | 104 (31,3) |
| ASDAS [MI] | | |
| Mittelwert bei Baseline (SE) | 3,7 (0,1) | 3,7 (0,0) |
| Mittelwert in W104 (SE) | 1,9 (0,1) | 1,9 (0,1) |
| Mittlere CFB in W104 (SE) | -1,8 (0,1) | -1,9 (0,1) |
| BASDAI [MI] | | |
| Mittelwert bei Baseline (SE) | 6,8 (0,1) | 6,5 (0,1) |
| Mittelwert in W104 (SE) | 2,9 (0,1) | 2,6 (0,1) |
| Mittlere CFB in W104 (SE) | -4,0 (0,1) | -3,9 (0,1) |
| Gesamtauflösung von Enthesitis^a [NRI] n (%) | 78 (41,9) ^b | 106 (53,3) ^c |
| hs-CRP , mg/L [MI] | | |
| Median bei Baseline | 6,3 | 7,4 |
| Median in W104 | 2,1 | 2,3 |

Gepooltes, randomisiertes Setting. [a] MASES=0 bei Patient:innen mit MASES >0 zur Baseline; [b] n=186; [c] n=199. ASAS: Assessment of SpondyloArthritis International Society; ASAS40: ASAS 40%-Ansprechen; ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BKZ: Bimekizumab; CFB (change from baseline): Veränderung gegen über dem Ausgangswert; hs-CRP: hochsensitives C-reaktives Protein; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; MI: Mehrfach-Imputation; nr-axSpA: nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis; NRI: Non-Responder-Imputation; Q4W: alle 4 Wochen; r-axSpA: röntgenologische axiale Spondyloarthritis; SE: Standardfehler; W: Woche.

3 years follow up of early diagnosed axial Spondyloarthritis-new aspects

Detlef Becker-Capeller¹, Soham El-Nawab-Becker², Marcus Hul³, Nermin Weber⁴, Smaragda Kapsimalaku³, Xenofon Baraliakos⁵

¹Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Klinik Dr. Hanken, Stade, Germany

²Rheumatologischer Schwerpunkt, Links der Alster, 20259 Hamburg, Germany

³Klinik Dr. Hancken, MRT Abteilung, Stade, Germany

⁴Klinik Dr. Hancken, Radiologie, Buxtehude, Germany

⁵Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhruniversität Bochum, Herne, Germany

Einleitung:

In axial spondyloarthritis (ax SpA, AS), the development of ossification and loss of function is still unclear or at least discussed controversially. Are there differences in the progression of imaging in the sacroiliac joints (SIJs) compared to the lumbar spine? Are active inflammatory lesions in the lumbar facet joints and posterior segments of prognostic significance? We analyse the disease course of newly diagnosed ax SpA patients clinically, radiographically and by magnetic resonance imaging (MRI) over a three years period.

Methoden:

24 patients (14 male, 58.3 %, 10 female, 41.7 %), (mean age at baseline (t0): 33.75 years) with radiologically and MRI confirmed axial spondyloarthritis and a duration of symptoms <5.5 years and diagnosis <2,5 years at t0 were followed up after 3 years (t1). X-rays of the lumbar spine and SIJs were performed, the latter using the modified New York criteria (mNY criteria), MRI of the lumbar spine and SIJs (T1, T2, Stir, Vibe sequences) according to the Berlin MRI score. In addition to the Berlin criteria and the posterior segments recorded there, an osteitis/synovitis score of the lumbar facet joints was also integrated. Demographic data and assessments (BASDAI, CRP-ASDAS, BASFI, BASMI, FFbH) as well as CRP were collected at t0 and t1, HLA-B 27 at t0.

Ergebnisse:

Complete data sets were available for all 24 patients. At t0, all patients were treated according to the AS/ax SpA guidelines. There was no difference in CRP-ASDAS and BASDAI between t0 and t1. In the three years period the radiographic progression of the SIJs and the formation of syndesmophytes differed significantly between t0 and t1. MRI progression of the SIJs between t0 and t1 showed increasing bone marrow oedema (BME), significant progression of fatty lesions, sclerosis and erosions. In the MRI of the lumbar spine, BME and fatty lesions decreased. Osteitis/synovitis of the

facet joints and inflammation of the posterior segments had an significant influence in X-ray and MRI changes of SIJs. There was no difference between patients with (t0: 11, 45.8 %; T1: 13 54.2 %) or without biological treatment.

Schlussfolgerung:

Radiological progression in the SIJs and lumbar spine as well as MRI changes in the SIJs and lumbar spine develop faster than previously assumed. This appears to be independent of treatment with biologics. The involvement of the lumbar facet joints could be a possible prognostic indicator for the radiographic progression of axial SpA.

Offenlegungserklärung:

Nothing to declare

68Ga-FAPI-04 PET/CT reveals increased entheseal and synovial mesenchymal activation in psoriasis patients at risk of transition to psoriatic arthritis

Giulia Corte¹¹², Armin Atzinger³, Alp Temiz¹¹², Rita Novera de Sousa¹¹²¹⁴, Melek Yalcin-Mutlu¹¹², Verena Schönau¹¹², Maria Gabriella Raimondo¹¹², Arnd Kleyer¹¹²¹⁵, Torsten Kuwert³, Andreas Ramming¹¹², David Simon¹¹²¹⁵, Michael Sticherling²¹⁶, Christian Schmidkonz³¹⁷, Georg Schett¹¹², Filippo Fagni¹¹²

¹Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3, Erlangen, Germany

²Universitätsklinikum Erlangen, Deutsches Zentrum für Immuntherapie, Erlangen, Germany

³Universitätsklinikum Erlangen, Nuklearmedizin, Erlangen, Germany

⁴Hospital Pedro Hispano, Unidade Local de Saúde de Matosinhos, Matosinhos, Serviço de Medicina Interna, Matosinhos, Portugal

⁵Charité-Universitätsmedizin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

⁶Univer, Hautklinik, Erlangen, Germany

⁷Institute for Medical Engineering, Technical University of Applied Sciences Amberg–Weiden, Weiden, Germany

Einleitung:

Positron-emission tomography/computed tomography with ⁶⁸Gallium-labelled Fibroblast Activation Protein Inhibitor-04 (⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT) enables the visualization of fibroblast activation in vivo in inflammatory rheumatic diseases. (1-2) However, there are no data yet on the clinical significance of ⁶⁸Ga-FAPI-04 PET/CT in psoriatic arthritis (PsA) and its preclinical phase.

We assessed presence and localisation of activated fibroblasts detected by ⁶⁸Ga-FAPI-04-PET/CT in musculoskeletal system of psoriasis patients and evaluated how this correlates with clinical and musculoskeletal ultrasound (MSUS) findings and with the risk of progression to clinical PsA.

Methoden:

We prospectively enrolled psoriasis patients with arthralgia who underwent a rheumatological examination including MSUS of most relevant joints and entheses and subsequently underwent a ⁶⁸Ga-FAPI-04-PET/CT imaging. ⁶⁸Ga-FAPI-04 uptake at synovial and entheseal sites was assessed by maximal standardized uptake values (SUVmax) and PET/CT Joint Index. (2) Conducting logistic regression analyses we evaluated the correlation between localisation of ⁶⁸Ga-FAPI-04-PET/CT uptake and tender joints and entheses at clinical examination and with MSUS findings. We furthermore performed survival analyses on patients with at least 6 months of follow-up.

Ergebnisse:

Thirty-six patients were enrolled. Mean age (SD) was 49.5 (12.2) years, 52.8% were women. ^{68}Ga -FAPI-04 uptake was detected in 318 (7.9%) joints and 369 (7.3%) entheses in 29 (80.6%) patients, with a mean SUVmax (SD) of 3.2 (1.8) for joints and 2.9 (1.6) for entheses. Large joints and lower limbs were more often affected. A significant positive correlation was found between ^{68}Ga -FAPI-04-PET/CT signal intensity and the 68 tender joint count (SUVmax: $p < 0.001$; PET/CT-JI: $p < 0.001$) and tender entheses count (SUVmax: $p < 0.001$; PET/CT-JI: $p = 0.002$). No correlation was found with ultrasound findings (SUVmax: $p = 0.969$; PET/CT-JI: $p = 0.720$). (Fig. 2A) Patients with relevant synovio-entheseal ^{68}Ga -FAPI-04 uptake showed a statistically significant higher risk of developing PsA over a 6 months follow-up ($p = 0.02$).

Schlussfolgerung:

Substantial fibroblast activation was found in musculoskeletal system of psoriasis patients with arthralgias. This has been shown to correlate with tenderness localisation and the clinical examination and with a high risk of transition to PsA. No correlations with MSUS findings were found. These results suggest that fibroblast activation depicted by ^{68}Ga -FAPI-04-PET/CT imaging predate clinical and ultrasound changes of inflammation.

Quellenangaben:

- 1) Schmidkonz C., et al. FAPI PET/CT Immune-Fibrosis Imaging for New Insights into Rheumatologic Disorders. *Journal of Nuclear Medicine*. 2023.
- 2) Luo Y, Pan Q., et al. ^{68}Ga -FAPI PET/CT for Rheumatoid Arthritis: A Prospective Study. *Radiology*. 2023;307(3): e222052.

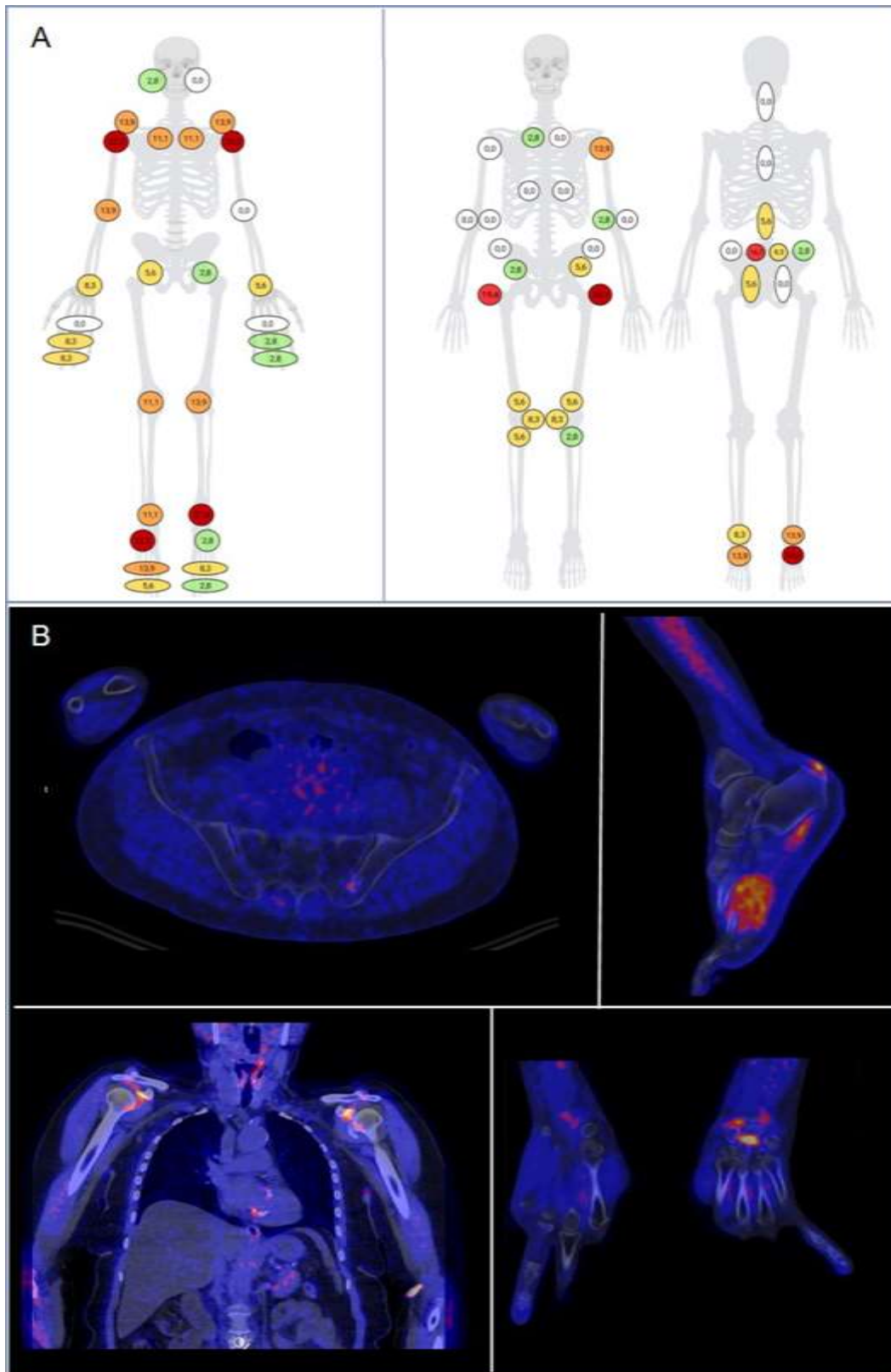


Fig. 1: Distribution of ^{68}Ga -FAPI-04-PET/CT findings in the joints (Panel A, left) and entheses and axial skeleton (Panel A, right). Panel B: PET/CT images of psoriasis patients showing increased ^{68}Ga -FAPI-04 uptake in the left sacroiliac joint (left upper quadrant), at the Achilles tendon entheses and plantar fascia (right upper quadrant), in the synovial recesses of the shoulder joints (left lower quadrant) and in the left wrist joint (right lower quadrant).

A

| FAPI_PET | Outcome | Site | Odds_Ratio | CI | p_value | Significance |
|-------------|----------------------|----------|------------|------------|---------|--------------|
| SUVmax | Physical Examination | All | 1.300 | 1.20-1.41 | < 0.001 | **** |
| SUVmax | Physical Examination | Joints | 1.290 | 1.17-1.42 | < 0.001 | **** |
| SUVmax | Physical Examination | Entheses | 1.300 | 1.12-1.50 | < 0.001 | **** |
| Joint Count | Physical Examination | All | 1.680 | 1.41-1.99 | < 0.001 | **** |
| Joint Count | Physical Examination | Joints | 1.690 | 1.35-2.07 | < 0.001 | **** |
| Joint Count | Physical Examination | Entheses | 1.620 | 1.17-2.17 | 0.002 | *** |
| SUVmax | Ultrasound | All | 0.995 | 0.751-1.23 | 0.969 | ns |
| SUVmax | Ultrasound | Joints | 1.040 | 0.493-1.59 | 0.869 | ns |
| SUVmax | Ultrasound | Entheses | 0.956 | 0.678-1.22 | 0.745 | ns |
| Joint Count | Ultrasound | All | 1.100 | 0.617-1.77 | 0.72 | ns |
| Joint Count | Ultrasound | Joints | 1.220 | 0.302-2.83 | 0.686 | ns |
| Joint Count | Ultrasound | Entheses | 0.983 | 0.491-1.75 | 0.957 | ns |

B

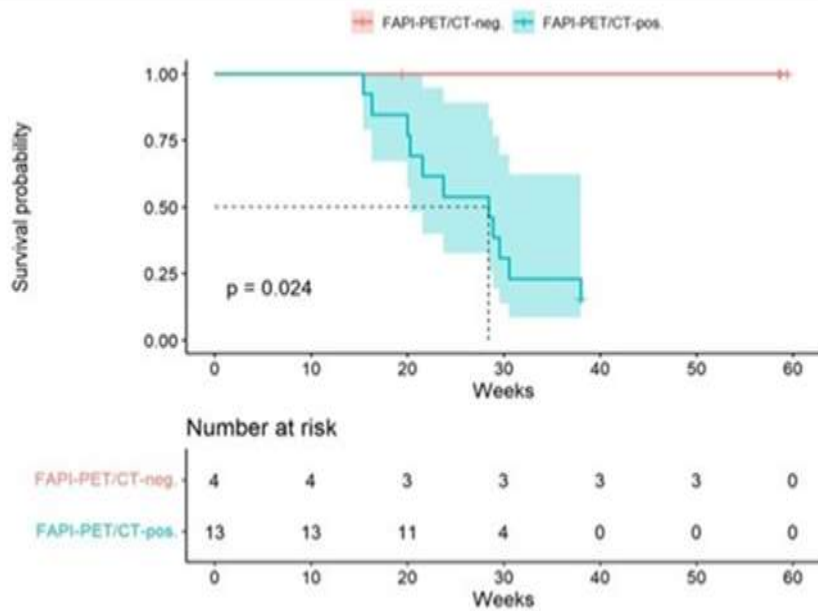


Fig. 2: Panel A: concordance between clinical and ultrasound findings and SUV max and PET/CT joint index.

Panel B: Kaplan-Meier curves of PSA-free survival in psoriasis patients with positive (blue line) vs. Negative (red line) ⁶⁸Ga-FAPI-04-PET/CT scans at synovial and enthesal sites.

Messung des krankheitsbezogenen Wissens von Patient*innen mit axialer Spondylarthritis –
Entwicklung und Anwendung des ASKQ7 Fragebogens

Louis Schuster^{1,2}, Felix Mühlensiepen³, Matthias Diener⁴, Ioana Andreica⁵, Georg Schett^{1,2}, Jörg Henes⁶, Axel Hueber⁷, Johannes Knitza^{1,2,8}

¹Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen-Nürnberg, Germany

²Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3 – Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Germany

³Medizinische Hochschule Brandenburg, Zentrum für Versorgungsforschung, Rüdersdorf bei Berlin, Germany

⁴Go Healthy UG, c/o the smart period blood GmbH, Berlin, Germany

⁵Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

⁶Universitätsklinik Tübingen, Zentrum für interdisziplinäre Rheumatologie, Immunologie und Autoimmunerkrankungen (INDIRA) und Innere Medizin II, Tübingen, Germany

⁷Klinikum Nürnberg, Klinik für Innere Medizin 5 / Rheumatologie, Nürnberg, Germany

⁸Universitätsklinikum Gießen und Marburg, Institut für Digitalisierung in der Medizin, Marburg, Germany

Einleitung:

Patientenedukation ist integraler Bestandteil der Behandlung von Patient*innen mit axialer Spondyloarthritis (axSpA). Allerdings sind die verfügbaren validen Messinstrumente zur Erhebung des krankheitsbezogenen Wissens veraltet [2] und im Falle der axSpA nur in englischer Sprache verfügbar [1]. Die Ziele der Studie waren daher (1) die Entwicklung eines geeigneten Messinstruments (ASKQ7) und (2) die Messung des krankheitsspezifischen Wissens von axSpA Patient*innen.

Methoden:

Verfügbare Messinstrumente speziell für die axSpA [1] [2] wurden von einem Experten Panel, bestehend aus Rheumatolog*innen und Patient*innen analysiert. Ein Entwurf des aktuellen ASKQ7 wurde mit dem Ziel abgestimmt, die wichtigsten Inhalte beizubehalten, jedoch einen kurzen und pragmatischen Fragebogen zu schaffen. Nach Pilotierung mit zehn axSpA Patient*innen und entsprechender Anpassung bezüglich Verständlichkeit und Inhalt wurden erwachsene konsekutive axSpA Patient*innen der rheumatologischen Hochschulambulanz des Universitätsklinikums Erlangen gebeten den Fragebogen auszufüllen. Die initial multizentrisch geplante Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität Tübingen genehmigt (Votum Nr. 869/2021BO2). Es wurden Korrelationen zwischen dem erreichten Summenscore und weiteren erhobenen Parametern (Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer) untersucht.

Ergebnisse:

Der entwickelte ASKQ7-Fragebogen umfasst 7 Fragen mit einer maximalen Punktzahl von 25, bei der die korrekten Antworten einfach summiert werden. Die Pilotierung hatte lediglich die Ausbesserung von zwei Rechtschreibfehlern zur Folge. 65 Patient*innen (36 Frauen) beantworteten den finalen Fragebogen. Das Durchschnittsalter betrug $45,3 \pm 12,4$ Jahren und die durchschnittliche Erkrankungsdauer lag bei $8,6 \pm 7,3$ Jahren. Der AKSQ7 Mittelwert lag bei $17,8/25$ und war bei Frauen ($19,0/25$) signifikant höher als bei Männern ($16,3/25$), ($p = <0,05$). Am häufigsten wurde Frage 7 (79,3%) mit Hinblick auf das Krankheit-Selbstmanagement korrekt beantwortet. Frage 4 mit Blick auf die Messung der Krankheitsaktivität wurde am seltensten komplett korrekt beantwortet (55,8%). Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Krankheitsdauer ($p = 0,57$, $cor = 0,07$, Pearson-Test) oder dem Alter ($p = 0,67$, $cor = -0,05$, Pearson-Test) und dem krankheitsbezogenen Wissen festgestellt werden.

Schlussfolgerung:

Der ASKQ7 bietet erstmals ein deutschsprachiges Instrument zur Ermittlung des krankheitsspezifischen Wissens von AxSpA Patient*innen. Durch eine routinemäßige Erhebung mittels ASKQ7 könnte der individuelle Wissensbedarf von Patient*innen niedrigschwellig ermittelt werden und Edukationsinhalte gezielt auf Patient*innen abgestimmt werden. Eine kontinuierliche Aktualisierung und weitere Evaluationsstudien sind erforderlich.

Quellenangaben:

- 1 Beauvais C, Pereira B, Pham T et al. (2023) Development and Validation of a Self-Administered Questionnaire Measuring Essential Knowledge in Patients With Axial Spondyloarthritis. *J Rheumatol* 50:56-65
- 2 Lubrano E, Helliwell P, Moreno P et al. (1998) The assessment of knowledge in ankylosing spondylitis patients by a self-administered questionnaire. *Br J Rheumatol* 37:437-441

Offenlegungserklärung:

Die Autoren geben keine Interessenkonflikte an.

Tabelle 1:

| Behauptung | Wahrheitsgehalt | Zutreffend markiert |
|---|-----------------|---------------------|
| Frage 1: Ankylosierende Spondylitis: | | |
| a) Ist eine Infektionskrankheit | falsch | 9% |
| b) Die Ursache ist nicht bekannt | korrekt | 54% |
| c) Kann vererbt werden | korrekt | 69% |
| d) Tritt am häufigsten im hohen Alter auf | falsch | 18% |
| e) Wird durch sportliche Betätigung oder Verletzung verursacht | falsch | 2% |
| f) Es handelt sich um eine chronische Krankheit | korrekt | 86% |
| g) Ich weiß es nicht | unzureichend | 18% |
| Frage 2: Ankylosierende Spondylitis: | | |
| a) Verursacht Gelenkentzündungen | korrekt | 88% |
| b) Die ersten Beschwerden sind nicht unbedingt im Rücken | korrekt | 74% |
| c) Verschlimmert sich immer bei kaltem Wetter | falsch | 34% |
| d) Tritt wahrscheinlicher bei Patienten auf, die HLA-D4-positiv sind | falsch | 3% |
| e) Ist eine heilbare Krankheit | falsch | 3% |
| f) Tritt wahrscheinlicher bei Patienten auf, die HLA-B27-positiv sind | korrekt | 62% |
| g) Ich weiß es nicht | unzureichend | 15% |
| Frage 3: Ankylosierende Spondylitis: | | |
| a) Kann das Auge und die Achillessehne betreffen | korrekt | 68% |
| b) Kann ohne angemessene Behandlung zu einer Verschmelzung von Knochen in der Wirbelsäule führen | korrekt | 75% |
| c) Kann Schmerzen und Steifheit im Rücken verursachen | korrekt | 86% |
| d) Erhöht das Risiko einer Krebserkrankung | falsch | 11% |
| e) Der Krankheitsverlauf umfasst Phasen mit Schüben und Remission | korrekt | 83% |
| f) Röntgenbilder können bei Diagnose unauffällig sein | korrekt | 65% |
| g) Ich weiß es nicht | unzureichend | 15% |
| Frage 4: Bitte wählen Sie die vier Verfahren aus, die eingesetzt werden, um zu beurteilen, wie aktiv die ankylosierende Spondylitis ist: | | |
| a) Cholesterinspiegel | falsch | 8% |
| b) ESR (Erythrozytensedimentationsrate) | korrekt | 37% |
| c) Blutbild | falsch | 65% |
| d) CRP (C-reaktives Protein) | korrekt | 55% |
| e) MRT (Magnetresonanztomographie) | korrekt | 80% |
| f) Validierte Patientenfragebögen | korrekt | 51% |
| g) Ich weiß es nicht | unzureichend | 22% |
| Frage 5: Ankylosierende Spondylitis: | | |
| a) Es gibt nur ein Medikament für diese Krankheit | falsch | 8% |
| b) Die medikamentöse Therapie ist der einzige Ansatz zur Kontrolle der Krankheit | falsch | 43% |
| c) Es kann einige Wochen dauern, bis die medikamentöse Therapie Wirkung zeigt | korrekt | 91% |
| d) Verschiedene NSAIDs können helfen und sollten ausprobiert werden, um Schmerzen und Entzündungen zu reduzieren | korrekt | 80% |
| e) Zur Überwachung der Arzneimittelsicherheit sind regelmäßige Blutuntersuchungen erforderlich | korrekt | 83% |
| f) NSAIDs (z.B. Ibuprofen) können gastrointestinale Nebenwirkungen wie Gastritis hervorrufen. Schwarzer Stuhl kann ein Symptom für Magen-Darm-Blutungen sein. | korrekt | 69% |
| g) Falls NSAIDs nicht wirksam sind, können Biologika eingesetzt werden | korrekt | 63% |
| h) Biologika können bei schweren, behandlungsbedürftigen Infektionen (z.B. Lungenentzündung, Zahnabzesse usw.) eingesetzt werden. | falsch | 3% |
| i) NSAIDs bergen kein Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, z.B. Bluthochdruck, und für Nierenfunktionsstörungen | falsch | 9% |
| j) Ich weiß es nicht | unzureichend | 11% |
| Frage 6: Bitte wählen Sie die beiden korrekten Antworten zum Thema Impfung aus: | | |
| a) Lebendimpfstoffe sind unter Biologika normalerweise kontraindiziert (verboten) | korrekt | 58% |
| b) Können Infektionen verhindern | korrekt | 63% |
| c) Verschlimmern sehr oft Krankheitssymptome | falsch | 11% |
| d) Ich weiß es nicht | unzureichend | 31% |
| Frage 7: Bitte wählen Sie die drei korrekten Antworten aus der folgenden Liste aus: | | |
| a) Bettruhe für den größten Teil des Tages ist die beste Lösung, wenn Ihr Rücken schmerzt und steif ist | falsch | 3% |
| b) Übungen zu Hause, Krankengymnastik, Massagen und Dehnübungen sind hilfreich, um Wirbelsäulensteifigkeit entgegenzuwirken | korrekt | 97% |
| c) Körperliche Aktivität und Training verschlimmern Müdigkeit (Fatigue) | falsch | 18% |
| d) Müdigkeit (Fatigue) hat viele Ursachen: Entzündungen und Schübe, Medikamente, Lebensstil, Stimmung, Schlafstörungen | korrekt | 89% |
| e) Es gibt eine individuelle Anfälligkeit für NSAIDs (z.B. Ibuprofen), und es sollte die niedrigste wirksame Dosis angestrebt werden | korrekt | 52% |
| f) Ich weiß es nicht | unzureichend | 8% |

Tabelle 1: Analyse der 48 Behauptungen mit Angabe der Häufigkeit des Ankreuzens der jeweiligen Aussage

Übersetzung und sprachliche Validierung des modifizierten-Short QUEStionnaire to Assess Health-enhancing physical activity (mSQUASH) ins Deutsche für Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA)

David Kiefer^{1,2}, Kristina Vaupel³, Uta Kiltz¹, Ludwig Hammel^{4,5}, Yvonne Van der Kraan⁶, Suzanne Arends⁶, Xenofon Baraliakos¹

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet - Ruhr-University Bochum, Rheumatologie, Herne

²Rheumapraxis Hattingen, Hatting

³Clinical Science Scholarship, Harvard Medical School, Boston, United States

⁴Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew e.V., Schweinfurt, Germany

⁵DVMB, Schweinfurt, Germany

⁶Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University of Groningen, University Medical Center Groningen, the Netherlands, Groningen, Niederlande

Einleitung:

Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) leiden oft unter chronischen Schmerzen und entzündlichen Veränderungen die zu Einschränkungen der körperlichen Funktionsfähigkeit, eingeschränkter Beweglichkeit und verminderten körperlicher Aktivität führen können. Der „Modified-Short QUEStionnaire to Assess Health-enhancing physical activity (mSQUASH)“, ein Fragebogen zur Erfassung gesundheitsfördernder körperlicher Aktivität wurde entwickelt, um die tägliche körperliche Aktivität bei Patienten mit axSpA zu messen.

Methoden:

Das Ziel dieser Studie war die Übersetzung, interkulturelle Anpassung und linguistische Validierung des originalen mSQUASH für Patienten mit axSpA ins Deutsche. Der ursprüngliche mSQUASH-Fragebogen wurde in einem mehrstufigen Prozess nach Beaton (1), der interkulturellen Anpassung mit Vorwärts-Rückwärts-Übersetzungen vom Niederländischen ins Deutsche durch zweisprachige niederländisch-deutsche Laien und Experten übersetzt. Verbleibende Abweichungen wurden in einer Expertengruppe besprochen, was zu einer vorläufigen deutschen Version führte. Kognitive Befragungen von Patienten mit axSpA mit unterschiedlichen soziodemographischen Hintergründen führten dann zur finalen deutschen Version (Tabelle 1, Figure 1).

Ergebnisse:

Während der Übersetzungen wurden nur geringfügige Abweichungen, hauptsächlich in Bezug auf Formalitäten, semantische Fehler und Syntax festgestellt. Diese wurden angepasst, was zu

geringfügigen Änderungen in von einigen Formulierungen im Fragebogen führte. Die vorläufige deutsche Version wurde durch kognitive Befragungen mit 10 Patienten mit axSpA validiert. Dabei gaben die Teilnehmer an, dass die Anweisungen des Fragebogens klar und leicht verständlich seien. Einige der semantischen Änderungen wurden angemerkt: z.B. „Körperliche Aktivität bei der Arbeit oder in der Schule“ wurde in "körperliche Aktivität bei der Arbeit (bezahlt/unbezahlt) oder Schule/Studium" geändert. Im Feld "Sport und Bewegung" wurde "Tanzen" als Beispiel hinzugefügt. Da „Wandern“ als eher einen mehrstündigen, mindestens mäßig anstrengenden Weg in der Natur verstehen verstanden wurde, wurde das niederländische „wandelen“ in „spazierengehen“ übersetzt. Durch die kognitiven Befragungen wurde die linguistische Validität und Äquivalenz der deutschen Version zur niederländischen Originalversion bestätigt wurde. Insgesamt benötigten die Patienten durchschnittlich 5,0 Minuten ($\pm 1,8$) zum Ausfüllen des Fragebogens.

Schlussfolgerung:

Die Studie führte zur Übersetzung und interkulturelle Anpassung sowie linguistische Validierung des mSQUASH ins Deutsche (Figure 1). Dadurch ist es nun möglich den mSQUASH in Deutschland in internationalen klinischen Studien einzusetzen. Dies kann länderübergreifende Vergleiche ermöglichen und erweitert den Nutzen des Fragebogens über Sprachbarrieren hinweg.

Quellenangaben:

1) Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F et al. (2000) Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. Spine (Phila Pa 1976) 25:3186-3191

Offenlegungserklärung:

Die Autoren geben keine Interessenskonflikte an.

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten der einzelnen Patienten aus der kognitiven Befragung

| Patient | Alter * | Geschlecht * | BMI | Beschäftigungs- - status* | Er- werbstätigkeits- - dauer (Jahre) | Wochen- arbeitszeit (Stunden) | Höchster Bildungs- Grad* |
|---------------------|---------------|--------------|-------------------|---------------------------------|---|-------------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 43,2 | weiblich | 32,5 | 3 | 16 | 54 | 2 |
| 2 | 53,2 | männlich | 26,6 | 1 | 36 | 40 | 2 |
| 3 | 56,2 | männlich | 25,4 | 3 | 36 | 40 | 2 |
| 4 | 50,0 | männlich | 25,9 | 1 | 35 | 37,5 | 2 |
| 5 | 35,4 | männlich | 23,5 | 1 | 1 | 40 | 4 |
| 6 | 52,8 | weiblich | 32,9 | 2 | 37 | 18 | 1 |
| 7 | 42,3 | weiblich | 24,2 | 1 | 12 | 40 | 4 |
| 8 | 63,0 | männlich | 24,6 | 3 | 47 | 40 | 2 |
| 9 | 55,8 | männlich | 27,1 | 1 | 38 | 50 | 2 |
| 10 | 59,6 | männlich | 19,8 | 3 | 26 | 40 | 2 |
| Mittelwerte (SD) | 51,2 (8,5) | 30% Frauen | 26,3 (4,0) | - | 28,4 (14,3) | 37,6 (10,5) | - |

*Ergebnisse als Mittelwerte (StDev: Standardabweichung); BMI: Body Mass Index; Beschäftigungsstatus: 0: Arbeitssuchend, 1: Vollzeit, 2: Teilzeit (inkl. krankheitsbedingte Teilzeit), 3: Verrentet/Frührente, da dauerhaft krank; Höchster Bildungsgrad: 0=Grundschule, 1= Mittlere Reife/ Realschulabschluss, 2=Fachhochschulreife/ Berufsausbildung, 3=Uniabschluß <4 Jahre, 4=Uniabschluß >4 Jahre;

Figure 1)

mSQUASH

Fragebogen – Körperliche Aktivität

Datum: _____

Name/Studiennummer: _____

Land: _____

ANLEITUNG – Bitte lesen Sie die folgenden Hinweise sorgfältig, bevor Sie mit der Beantwortung der Fragen beginnen

Denken Sie an eine normale Woche im letzten Monat. Bitte geben Sie an,

- an wie vielen Tagen pro Woche Sie die untenstehenden Aktivitäten ausführen
- wie viel Zeit Sie jeweils mit den Aktivitäten verbracht haben und
- wie körperlich anstrengend jede dieser Aktivitäten für Sie war.

BEISPIEL

| Weg zur Arbeit oder Schule (Hin- und Rückfahrt) <small>(Bezahlte/unbezahlte Arbeit oder Schule/ Studium)</small> | Nicht zutreffend | Anzahl Tage pro Woche | Durchschnittliche Dauer pro Tag | Anstrengungsgrad |
|--|-------------------------|------------------------------|--|--|
| 1. Zu Fuß zur/von der Arbeit oder zur Schule/zum Studium | <input type="radio"/> | 5. Tage | 0 Stunden 30 Minuten | <input checked="" type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |

Erläuterung des Anstrengungsgrades

| | |
|----------------|---|
| Langsam/leicht | Ruhiger Herzschlag und ruhige Atmung |
| Mäßig | Erhöhter Herzschlag und beschleunigte Atmung |
| Schnell/Schwer | Erhöhter Herzschlag, beschleunigte Atmung und Schwitzen |

START FRAGENBOGEN

| Weg zur Arbeit oder Schule (Hin- und Rückfahrt) <small>(Bezahlte/unbezahlte Arbeit oder Schule/ Studium)</small> | Nicht zutreffend | Anzahl Tage pro Woche | Durchschnittliche Dauer pro Tag | Anstrengungsgrad |
|--|-------------------------|------------------------------|--|---|
| 1. Zu Fuß zur/von der Arbeit oder zur Schule/zum Studium | <input type="radio"/> | ___ Tage | ___ Stunden ___ Minuten | <input type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |
| 2. Radfahren zur/von der Arbeit oder zur Schule/zum Studium | <input type="radio"/> | ___ Tage | ___ Stunden ___ Minuten | <input type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |
| Andere Ziele (Hin- und Rückfahrt) <small>(Z.B. jemanden besuchen, zum Sportverein oder Supermarkt)</small> | Nicht zutreffend | Anzahl Tage pro Woche | Durchschnittliche Dauer pro Tag | Anstrengungsgrad |
| 3. Zu Fuß zu/von einem anderen Ziel | <input type="radio"/> | ___ Tage | ___ Stunden ___ Minuten | <input type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |
| 4. Radfahren zu/von einem anderen Ziel | <input type="radio"/> | ___ Tage | ___ Stunden ___ Minuten | <input type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |
| Arbeit (bezahlt/unbezahlt) oder Schule/Studium | | | Nicht zutreffend | Anzahl Stunden pro Woche |
| 5. Wie viele Stunden pro Woche arbeiten Sie oder gehen Sie zur Schule/zum Studium? | | | <input type="radio"/> | ___ Stunden |
| 6. Wie viele von diesen Stunden sind anstrengende Arbeit? <small>(Z.B. regelmäßig schwere Dinge heben)</small> | | | <input type="radio"/> | ___ Stunden |

2002104.1.2

ANLEITUNG

Denken Sie an eine normale Woche im letzten Monat.

Erläuterung des Anstrengungsgrades

Langsam/leicht

Ruhiger Herzschlag und ruhige Atmung;

Mäßig

Erhöhter Herzschlag und beschleunigte Atmung

Schnell/Schwer

Erhöhter Herzschlag, beschleunigte Atmung und Schwitzen

| Tätigkeiten im Haushalt | Nicht zutreffend | Anzahl Tage pro Woche | Durchschnittliche Dauer pro Tag | Anstrengungsgrad |
|---|-----------------------|-----------------------|---------------------------------|---|
| 7. Leichte und mäßig anstrengende Hausarbeit (Z.B. Kochen, Geschirrspülen, Aufräumen) | <input type="radio"/> | ___ Tage | __ Stunden __ Minuten | <input type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |
| 8. Schwere, anstrengende Hausarbeit (Z.B. Bettwäsche wechseln, kleine Kinder heben, Badezimmer putzen, schwere Lebensmittel heben) | <input type="radio"/> | ___ Tage | __ Stunden __ Minuten | <input type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |
| Freizeitaktivitäten | Nicht zutreffend | Anzahl Tage pro Woche | Durchschnittliche Dauer pro Tag | Anstrengungsgrad |
| 9. Spaziergehen | <input type="radio"/> | ___ Tage | __ Stunden __ Minuten | <input type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |
| 10. Fahrradfahren | <input type="radio"/> | ___ Tage | __ Stunden __ Minuten | <input type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |
| 11. Gartenarbeit | <input type="radio"/> | ___ Tage | __ Stunden __ Minuten | <input type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |
| 12. Heimwerken | <input type="radio"/> | ___ Tage | __ Stunden __ Minuten | <input type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |
| 13. Einkaufen | <input type="radio"/> | ___ Tage | __ Stunden __ Minuten | <input type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |
| Sport und Bewegung (Z.B. ins Fitnessstudio gehen, physiotherapeutische Übungen, Laufen, Tennis, Fußball, Schwimmen, Tanzen) | Nicht zutreffend | Anzahl Tage pro Woche | Durchschnittliche Dauer pro Tag | Anstrengungsgrad |
| 14. _____ | <input type="radio"/> | ___ Tage | __ Stunden __ Minuten | <input type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |
| 15. _____ | | ___ Tage | __ Stunden __ Minuten | <input type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |
| 16. _____ | | ___ Tage | __ Stunden __ Minuten | <input type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |
| 17. _____ | | ___ Tage | __ Stunden __ Minuten | <input type="radio"/> Langsam/leicht <input type="radio"/> Mäßig <input type="radio"/> Schnell/schwer |

Ende des Fragebogens.

Würden Sie bitte einmal überprüfen, ob Sie alle Fragen beantwortet haben?

Herzlichen Dank für Ihre Mitarbeit!

2021/06/22

Mit Bimekizumab behandelte Patient:innen mit aktiver Psoriasis-Arthritis zeigten eine anhaltende minimale Krankheitsaktivität und Remission: 2-Jahres-Ergebnisse aus zwei Phase-III-Studien

Laura C. Coates^{1,2}, Lars Erik Kristensen³, Alexis Ogdie⁴, William Tillett^{5,6}, Barbara Ink⁷, Nadine Goldammer⁸, Rajan Bajracharya⁷, Jason Coarse⁹, Ana-Maria Orbai¹⁰

¹Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford, Vereinigtes Königreich

²Oxford University Hospitals NHS Trust, University of Oxford and Oxford Biomedical Research Centre, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Diseases, Oxford, Vereinigtes Königreich

³Copenhagen University Hospital, The Parker Institute, Bispebjerg und Frederiksberg, Denmark

⁴University of Pennsylvania, Perelman School of Medicine, Philadelphia, United States

⁵Royal National Hospital of Rheumatic Diseases, Bath, Vereinigtes Königreich

⁶University of Bath, Centre for Therapeutic Innovation, Department of Life Sciences, Bath, Vereinigtes Königreich

⁷UCB Pharma, Slough, Vereinigtes Königreich

⁸UCB Pharma, Monheim am Rhein, Germany

⁹UCB Pharma, Morrisville, United States

¹⁰Johns Hopkins University School of Medicine, Division of Rheumatology, Baltimore, United States

Introduction:

Bimekizumab (BKZ) hat bei Patient:innen mit Psoriasis-Arthritis (PsA) eine signifikante, anhaltende Wirksamkeit bis Woche 52 (W52) gezeigt.^{1,2} Die Wirksamkeit der Behandlung kann anhand kombinierter Scores bewertet werden, mit denen die Krankheitsaktivität in mehreren für die PsA charakteristischen Domänen, einschließlich Haut- und Gelenkerkrankung, beurteilt werden.³ Minimale Krankheitsaktivität (MDA) und Remission wurden als wichtigste Behandlungsziele empfohlen.⁴

Methods:

BE OPTIMAL und BE COMPLETE untersuchten BKZ 160mg alle 4 Wochen (Q4W) bei PsA-Patient:innen, die naiv gegenüber biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) waren oder ein unzureichendes Ansprechen oder eine Unverträglichkeit gegenüber TNF-Inhibitoren (TNFi-IR) aufwiesen. BE OPTIMAL enthielt einen Referenzarm (Adalimumab [ADA] 40mg Q2W). PBO-Patient:innen wurden in W16 zu BKZ (PBO/BKZ) umgestellt. Die Patient:innen in BE OPTIMAL konnten in W52 und in BE COMPLETE in W16 in BE VITAL wechseln (Open-Label-Extension). Zu den Endpunkten gehören das MDA-, VLDA-Ansprechen sowie deren Komponenten, die DAPSA-Remission, das LDA-Ansprechen (REM \leq 4; REM+LDA \leq 14) sowie die Veränderung des DAPSA gegenüber dem Ausgangswert. Die Daten wurden bis W104 für BE OPTIMAL und bis W88 für BE

COMPLETE berichtet. Fehlende Daten wurden mit Non-Responder-Imputation (binär) oder Worst-Category-Imputation kalkuliert.

Results:

Zum Zeitpunkt des Data Cut-Offs hatten 710/852 (83,3%) und 330/400 (82,5%) Patient:innen W104/88 in BE OPTIMAL/BE COMPLETE abgeschlossen. Die MDA-Baseline-Komponenten waren innerhalb der Studien zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar (**Tabelle**).

Bei den BKZ-randomisierten Patient:innen wurde das MDA-Ergebnis bis W52 (bDMARD-naiv 54,8%; TNFi-IR 46,4%) in beiden Populationen bis W104/88 aufrechterhalten (bDMARD-naiv 52,4%; TNFi-IR 46,1%; **Abb. A**). Unter PBO/BKZ wurde das MDA-Ergebnis von W52 (53,7%) bis W104 (49,8%) bei bDMARD-naiven Patient:innen und von W52 (33,1%) bis W88 (36,8%) bei TNFi-IR-Patient:innen aufrechterhalten. Bei bDMARD-naiven ADA/BKZ-Patient:innen blieb das MDA-Ergebnis von W52 (52,9%) bis W104 (50,7%) erhalten. Die Trends waren in W104/88 für VLDA-Ergebnisse und DAPSA REM+LDA ähnlich (**Tabelle**) und der DAPSA-Score verbesserte sich bis W104/88 (**Abb. B**).

Bis W104/88 verbesserte BKZ die meisten MDA-Komponenten (alle Behandlungsarme; beide Studienpopulationen [**Tabelle**]) und führte zu erheblichen Verbesserungen bei den klinischen Messwerten (Anzahl geschwollener und empfindlicher Gelenke; Hautverbesserungen) und den patientenberichteten Komponenten (Schmerzen; körperliche Funktion).

Conclusion:

Mit BKZ behandelte PsA-Patient:innen erreichten unabhängig von der vorherigen bDMARD-Behandlung ein anhaltendes MDA- und DAPSA-REM+LDA-Ansprechen. Die Verbesserungen in Bezug auf Gelenke und Haut waren erheblich.

References:

1. Ritchlin CT. Ann Rheum Dis 2023;82:1404–14
2. Coates LC. Ann Rheum Dis 2023;82:346–347
3. Coates LC. Rheum Dis Clin North Am 2015;41:699–710
4. Coates LC. Nat Rev Rheumatol 2022;18:465–79

Disclosure Statement:

Finanzierung durch UCB Pharma. Redaktionelle Unterstützung durch Costello Medical und finanziert durch UCB Pharma.

Offenlegungen:

LCC: Stipendien/Forschungsunterstützung von AbbVie, Amgen, Celgene, Eli Lilly, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Beraterin für AbbVie, Amgen, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Domain, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, Janssen, Moonlake Immunotherapeutics, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Vortragshonorare von AbbVie, Amgen, Biogen and Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, medac, Novartis, Pfizer und UCB Pharma.

LEK: Vortrags- und Beratungshonorare von AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Eli Lilly, Gilead, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; IIT-Forschungsstipendien von AbbVie, Eli Lilly, Novartis und UCB Pharma.

AO: Stipendien/Forschungsunterstützung von AbbVie, Amgen, Janssen, Novartis und Pfizer; Beraterin von AbbVie, Amgen, BMS, Celgene, CorEvitas, Eli Lilly, GSK, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer, Takeda und UCB Pharma.

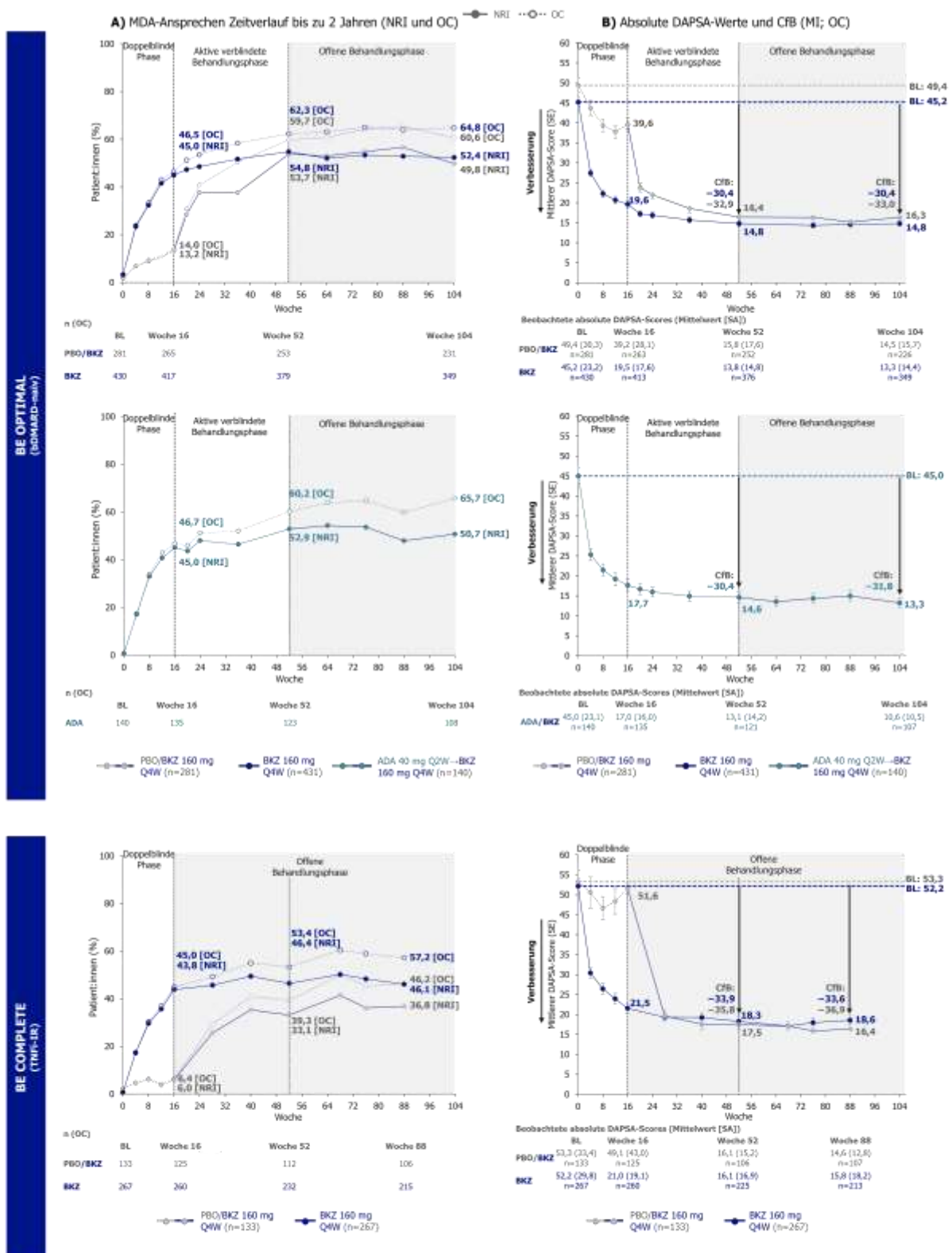
WT: Forschungsstipendien, Beratungshonorare, Vortragshonorare und/oder Honorare von AbbVie, Amgen, Celgene, Eli Lilly, GSK, Janssen, MSD, Novartis, Ono Pharma, Pfizer und UCB Pharma.

BI: Mitarbeiterin von UCB Pharma; Anteilseignerin von AbbVie, GSK und UCB Pharma.

NG, RB, JC: Mitarbeiter:innen und Anteilseigner:innen von UCB Pharma.

AMO: Forschungsstipendien an Johns Hopkins University von AbbVie, Amgen und Janssen; Beratungsgebühren von BMS, Janssen, Sanofi und UCB Pharma.

Abbildung. Verbesserungen bei MDA und DAPSA bis zu den Wochen 104/88



Randomisiertes Setting. BE OPTIMAL -Referenzarm; die Studienpopulation ist nicht für einen statistischen Vergleich von ADA mit BKZ oder PBO geeignet. MDA-Ansprechen wurde definiert als Erreichen von ≥ 5 aller folgenden 7 Kriterien: TJC ≤ 1 , SJC ≤ 1 , PASI ≤ 1 oder BSA $\leq 3\%$, PtAAP ≤ 15 mm, PGA-PsA 20 mm, HAQ-DI $\leq 0,5$ und empfindliche Enthesenpunkte ≤ 1 . ADA: adalimumab; bDMARD (biological disease-modifying antirheumatic drug): biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; BKZ: Bimekizumab; BL: Baseline; BSA (body surface area): Körperoberfläche; DAPSA: Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire - Disability Index; MDA (minimal disease activity): minimale Krankheitsaktivität; MI: Mehrfach-Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBO: Placebo; Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; PtAAP: Patient's Assessment of Arthritis Pain; PGA PsA: Patient's Global Assessment in Psoriatic Arthritis; SA: Standardabweichung; SE (standard error): Standardfehler; SJC (swollen joint count): Anzahl der geschwollenen Gelenke; TJC (tender joint count): Anzahl der empfindlichen Gelenke; TNFI-IR: Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFI).

Tabelle. Zusammengesetzte Endpunkte und MDA-Komponenten zur Baseline und in Woche 104/88

| Endpunkt, n (%) | BE OPTIMAL (bDMARD-naïv) | | | | | | BE COMPLETE (TNF-I/R) | | | |
|------------------------------|--------------------------|-------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------------|---|-----------------------|-------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| | Baseline | | | Woche 104 | | | Baseline | | Woche 88 | |
| | PBO n=201 | BKZ 160 mg Q4W n=421 | ADA 40 mg Q2W n=140 | PBO/BKZ 160 mg Q4W n=201 | BKZ 160 mg Q4W n=421 | ADA 40 mg Q2W/BKZ 160 mg Q4W n=140 | PBO n=133 | BKZ 160 mg Q4W n=267 | PBO/BKZ 160 mg Q4W n=133 | BKZ 160 mg Q4W n=267 |
| VLDA (NRI) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 73 (26,0) | 132 (30,6) | 41 (29,3) | 0 (0) | 0 (0) | 21 (15,8) | 62 (23,2) |
| DAPSA REM (WCI) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 56 (16,9) | 102 (23,7) | 39 (27,8) | 0 (0) | 0 (0) | 10 (14,3) | 46 (17,2) |
| DAPSA REM+LDA (WCI) | 0 (2,1) | 12 (2,8) | 3 (2,1) | 141 (50,1) | 228 (52,9) | 77 (55,0) | 5 (3,8) | 1 (0,4) | 66 (49,6) | 124 (46,4) |
| MDA-Komponenten (NRI) | | | | | | | | | | |
| SJC ≤1 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 182 (64,8) | 292 (67,7) | 93 (66,4) | 0 (0) | 0 (0) | 80 (60,2) | 166 (62,2) |
| TJC ≤1 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 119 (42,3) | 200 (46,4) | 68 (48,6) | 0 (0) | 0 (0) | 44 (33,1) | 101 (37,6) |
| LEI ≤1 | 226 (90,4) | 321 (74,5) | 119 (85,0) | 211 (75,1) | 317 (73,5) | 99 (70,7) | 102 (76,7) | 191 (71,5) | 93 (69,9) | 192 (71,9) |
| PASI ≤17 BSA ≤3% | 152 (54,1) | 233 (54,1) | 76 (54,3) | 258 (91,8) | 385 (89,3) | 124 (88,6) | 48 (36,1) | 104 (39,0) | 112 (84,2) | 233 (87,3) |
| PAAP ≤15 | 15 (5,3) | 41 (9,5) | 13 (7,9) | 122 (43,4) | 197 (45,7) | 62 (44,3) | 10 (7,5) | 13 (4,9) | 45 (33,8) | 114 (42,7) |
| PGA-PA ≤20 | 24 (8,5) | 47 (10,9) | 13 (9,3) | 139 (49,5) | 220 (51,0) | 64 (45,7) | 8 (6,0) | 22 (8,2) | 61 (45,9) | 127 (47,6) |
| HAQ-DI ≤0,5 | 91 (32,4) | 158 (36,7) | 44 (31,4) | 154 (54,8) | 232 (54,1) | 75 (53,6) | 30 (22,3) | 77 (28,8) | 61 (45,9) | 139 (52,1) |

Randomisiertes Setting. ADA ist nur als Referenzarm enthalten; BE OPTIMAL Studienstärke ist nicht für einen statistischen Vergleich von ADA mit BKZ oder PBO geeignet. [a] Für Teilnehmer:innen mit einer PSO, die mindestens 3% der BSA zur Baseline umfasst. ADA: adalimumab; bDMARD: biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; BKZ: Bimekizumab; BSA: Körperoberfläche; DAPSA: Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire – Disability Index; LEI: Leeds Enthesitis Index; MDA: minimale Krankheitsaktivität; NRI: Non-Responder-Imputation; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PBO: Placebo; PGA-PA: Patient's Global Assessment in Psoriatic Arthritis; REM+LDA: Remission plus geringe Krankheitsaktivität; Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; PAAP: Patient's assessment of Arthritis Pain; SJC (swollen joint count): Anzahl der geschwollenen Gelenke; TJC (tender joint count): Anzahl der empfindlichen Gelenke; TNF-I/R: Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNF); VAS: visuelle Analogskala; VLDA: sehr geringe Krankheitsaktivität; WCI: Worst-Category-Imputation.

Bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis ist die Angst vor Bewegung (Kinesiophobie) weniger stark mit Messungen der Beweglichkeit als mit Patient Reported Outcomes (PRO) assoziiert

David Kiefer^{1,2}, Jürgen Braun³, Uta Kiltz¹, Niklas Kolle¹, Lucia Schneider¹, Ioana Andreica¹, Björn Bühring⁴, Philipp Sewerin¹, Imke Redeker¹, Styliani Tsiami¹, Susanne Herbold¹, Xenofon Baraliakos¹

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet - Ruhr-University Bochum, Rheumatologie, Herne

²Rheumapraxis Hattingen, Hattingen, Germany

³Rheumatologisches Versorgungszentrum RVZ Steglitz, Berlin, Germany

⁴Bergisches Rheuma-Zentrum, Rheumatologie, Wuppertal, Germany

Einleitung:

Untersuchung des Ausmaßes von Kinesiophobie bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) und der Assoziation von Kinesiophobie zu globaler Funktionsfähigkeit und Gesundheit, Krankheitsaktivität, körperlicher Funktionsfähigkeit, körperlicher Aktivität sowie Wirbelsäulenmobilität.

Methoden:

Post-hoc-Analyse einer offenen Observationsstudie, in die Patienten mit axSpA (n=100) und 20 gesunde Kontrollen (HC) konsekutiv eingeschlossen wurden. Das Ausmaß an Kinesiophobie wurde mit der Tampa scale of kinesiophobia (TSK) und dem Fear and avoidance questionnaire (FABQ) gemessen. Zudem wurden Fragebögen zur Krankheitsaktivität (ASDAS, BASDAI), zur körperlichen Funktionsfähigkeit (BASFI), globalen Gesundheit und Funktionsfähigkeit (ASAS HI), dem täglichen körperlichen Aktivitätsniveau (mSQUASH) ausgefüllt, und auch objektive Messungen wie BASMI, AS Physical Performance Index (ASPI), Short Physical Performance Battery (SPPB) und Messungen Epionics SPINE (ES)-Gerät einschließlich Bewegungsumfang (RoM) und Kinematik (RoK) durchgeführt.

Ergebnisse:

Patienten mit axSpA hatten in den Fragebögen zur Kinesiophobie höhere Werte als HC: TSK (25,5±6,8) und FABQ (40,1±22,6) vs. HC: 14,0±5,1 und 3,1±6,9 (p<0,001 für beide), Tab.1. Signifikante Korrelationen zwischen TSK und FABQ wurden für ASAS HI (r=0,45 und 0,52) und BASFI (r=0,38 und 0,44) festgestellt, aber nicht für ASPI, SPPB, SQUASH oder die ES-Messungen, während BASMI (r=0,24 und 0,38) und BASDAI (beide r=0,35) schwach korrelierten (Tab.2).

Schlussfolgerung:

Patienten mit axSpA wiesen höhere Kinesiophobie-Werte auf als HC. Die Korrelation von Kinesiophobie mit subjektiven Fragebögen zur globalen Funktionsfähigkeit und Gesundheit (ASAS HI) sowie körperlicher Funktionsfähigkeit (BASFI) war stärker als die mit objektiven Messungen der Beweglichkeit.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren geben keinen Interessenskonflikt an.

Tabelle 1: Vergleich von demographischen Daten und Assessments zwischen axSpA and HC

| | axSpA | HC | p |
|---|-------------|------------|--------|
| N | 100 | 20 | |
| Age (y) | 45.2 ±11.7 | 44.6 ±14.8 | 0.884 |
| Sex (m); n (%) | 69 (69) | 11 (55) | 0.298 |
| BMI (kg/m²) | 28.1±5.5 | 25.4 ±4.6 | 0.044 |
| BASDAI | 5.4 ±1.6 | 0.8 ±0.7 | <0.001 |
| ASDAS | 3.1±0.8 | - | - |
| BASFI | 5.4 ±2.0 | 0.4 ±0.8 | <0.001 |
| Rückenschmerz (NRS 0-10) | 6.7±1.8 | 0.8±2.0 | <0.001 |
| Nächtlicher Rückenschmerz (NRS 0-10) | 5.9±2.3 | 0.1±0.5 | <0.001 |
| ASAS-HI | 8.6 ±3.0 | 0.7 ±0.9 | <0.001 |
| mSQUASH | 6968 ± 5602 | 11194±4231 | 0.0012 |
| TSK | 25.5±6.8 | 14.0±5.1 | <0.001 |
| FABQ | 40.1±22.6 | 3.1±6.9 | <0.001 |
| FABQ1 | 14.8±6.9 | 1.9±4.8 | <0.001 |
| FABQ2 | 13.4±9.3 | 1.2±3.6 | <0.001 |
| FABQ3 | 11.9±10.0 | 0±0 | <0.001 |
| BASMI | 4.0 ±1.77 | 1.4 ±0.8 | <0.001 |
| ASPI | 36.1±18.3 | 19.0±5.7 | <0.001 |
| SPPB | 10.1±1.5 | 11.9±0.5 | <0.001 |

*Variables als Mittelwert ± Standard Abweichung; ASPI: the AS physical performance index; ASDAS: AS Disease Activity Score; SPPB: Short Physical Performance Battery, BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis (AS) Metrology Index; BASDAI: Bath AS Disease Activity Index; BASFI: Bath AS Functional Index; axSpA= axial spondyloarthritis; NRS = numerical rating scale; mSQUASH: modifizierter-Short QQuestionnaire to Assess Health-enhancing physical activity; TSK: Tampa Scale for Kinesiophobia

FABQ: Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire; FABQ1: körperliche Aktivität; FABQ2: Arbeit als Ursache für Schmerzen; FABQ3: Annahmen der Patienten über ihre wahrscheinliche Rückkehr zur Arbeit'

Tabelle 2: Korrelationen zwischen den Fragebögen zur Kinesiophobie und klinischen Assessments bei Patienten mit axSpA.

| N=97 | BASDAI | ASDAS | BASFI | ASAS HI | TSK | FABQ | mSQUASH | BASMI | ASPI | SPPB |
|----------|--------|-------|---------|---------|---------|-------------|---------|--------|------|-------|
| TSK, r | 0.35* | 0.19 | 0.38* | 0.45** | - | 0.57** * | -0.14 | 0.24* | 0.2 | -0.18 |
| FABQ, r | 0.35* | 0.13 | 0.44** | 0.52*** | 0.57*** | - | -0.19 | 0.38** | 0.31 | -0.21 |
| FABQ1, r | 0.22 | 0.07 | 0.25 | 0.34* | 0.59*** | 0.72** * | -0.17 | 0.31 | 0.23 | -0.30 |
| FABQ2, r | 0.29 | 0.02 | 0.36* | 0.47*** | 0.43*** | 0.89** * | -0.02 | 0.27 | 0.29 | -0.12 |
| FABQ3, r | 0.39* | 0.23 | 0.49*** | 0.49*** | 0.46*** | 0.91** * | -0.29 | 0.42** | 0.24 | -0.15 |

*p<0.05; ** =p <0.001; ***=p<0.0001; ASPI: the AS physical performance index; ASDAS: AS Disease Activity Score; SPPB: Short Physical Performance Battery, BASMI: Bath Ankylosing Spondylitis (AS) Metrology Index; BASDAI: Bath AS Disease Activity Index; BASFI: Bath AS Functional Index; axSpA= axial spondyloarthritis; mSQUASH: modifizierter-Short QUestionnaire to Assess Health-enhancing physical activity; TSK: Tampa Scale for Kinesiophobia FABQ: Fear-Avoidance Beliefs Questionnaire; FABQ1: körperliche Aktivität; FABQ2: Arbeit als Ursache für Schmerzen; FABQ3: Annahmen der Patienten über ihre wahrscheinliche Rückkehr zur Arbeit'

SpA.11

The effectiveness of ixekizumab and other bDMARDs at 12-months for patients with PsA in real-world settings: Results from the PRO-SPIRIT study

Rieke H. E. Alten¹, Klaus Krueger², Stephanie Werner³, Hagen Russ⁴, Khai Jing Ng⁴, Marcus Ngantcha⁴, Angela Kill⁴, Eva Christina Schwaneck⁵, Lars Erik Kristensen⁶, Dennis McGonagle⁷

¹Schlosspark-Klinik Berlin, Berlin, Germany

²Rheumatologisches Praxiszentrum, Munich, Germany

³RHIO (Rheumatology, Immunology and Osteology), Dusseldorf, Germany

⁴Eli Lilly and Company Ltd, Indianapolis, United States

⁵MVZ Rheumatologie & Autoimmunmedizin, Rheuma Forschungszentrum II, Hamburg, Germany

⁶University of Copenhagen, The Parker Institute, Copenhagen, Denmark

⁷Leeds University, Leeds, Vereinigtes Königreich

Einleitung:

GRAPPA and EULAR recommendations highlight the importance of individualised psoriatic arthritis (PsA) treatment and suggest treatment target should be clinical remission (REM) or low/minimal disease activity (LDA/MDA) across key PsA domains [1,2]. Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (DAPSA) and MDA are recommended instruments to assess target status [3]. Ixekizumab (IXE) is a high-affinity monoclonal antibody that selectively targets Interleukin-17A. PRO-SPIRIT is the first large-sample multi-national prospective observational PsA study including IXE. Three-month descriptive data are reported elsewhere [4].

Zielsetzung:

To report the effectiveness of IXE and other bDMARDs for PsA patients at 12-months based on PRO-SPIRIT real-world evidence.

Methoden:

Adults with PsA who initiated or switched to new b/tsDMARDs were evaluated across 5 European countries and Canada. This interim analysis focuses on 12-month descriptive data for IXE versus (vs) other bDMARDs within different classes*. Missing values were imputed.

Ergebnisse:

Analysis includes 870 of 1,192 PRO-SPIRIT patients. At baseline, IXE patients had longer disease duration and higher prior b/tsDMARD failures (IXE 70.3% vs TNFi 31.4%), monotherapy rates, and $\geq 3\%$ BSA involvement vs TNFi patients (Table 1). At 12-months, IXE joint effectiveness and composite outcomes were comparable to TNFi (TJC -5.5 vs -6.3, SJC -3.1 vs -3.5, cDAPSA LDA 31.8% vs 36.8%, cDAPSA REM 19.3% vs 22.1%, MDA 26.5% vs 33.3%), with better skin outcomes (BSA $< 3\%$ 24.2% vs 14.9%). Baseline characteristics of IL-12/23i and IL-23i were comparable to IXE, except a higher percentage of IL-12/23i patients with MDA (14.7% vs 4.7%). At 12-months, IL-12/23i patients reported reduced TJC (-3.6) and REM (12.0%), and IL-23i patients reported reduced SJC (-2.0), REM (11.9%), and MDA (16.7%) vs IXE.

Schlussfolgerung:

Despite a higher proportion of patients with previous treatment failures, IXE demonstrated similar joint effectiveness and greater skin improvement than TNFi. Joint effectiveness of IXE was numerically better than IL-12/23i and IL-23i. Results align with 3-month analyses [4] and demonstrate sustained improvements across domains with IXE up to 12-months.

Quellenangaben:

1. Coates et al. 2022.
2. Gossec et al. 2020.
3. Smolen et al. 2018.
4. Tahir et al. EULAR 2024. Under consideration.

*Analyses within Interleukin-17A class (secukinumab) submitted in another abstract.

Table 1: Baseline characteristics and effectiveness of IXE and other bDMARDs at 12-months

| Baseline | Ixekizumab N=343 | Other bDMARDs | | |
|---|---------------------|---------------|-------------------|----------------|
| | | TNFi N=437 | IL-12/23i N=34 | IL-23i N=56 |
| Age (years), Mean (SD) | 53.7 (12.2) | 51.1 (12.3) | 50.4 (11.8) | 52.7 (11.7) |
| Female, n (%) | 221 (64.4) | 263 (60.2) | 19 (55.9) | 33 (58.9) |
| Years since PsA diagnosis, Mean (SD) | 9.2 (8.5) | 6.6 (7.3) | 8.4 (8.9) | 8.9 (8.1) |
| Prior b/tsDMARD, n (%) | 241 (70.3) | 137 (31.4) | 25 (73.5) | 43 (76.8) |
| Monotherapy at BL, n (%) | 219 (63.8) | 203 (46.5) | 27 (79.4) | 39 (69.6) |
| TJC (0-68), Mean (SE) ^a | 10.6 (0.6) | 10.6 (0.5) | 9.7 (1.6) | 11.6 (1.7) |
| SJC (0-66), Mean (SE) ^a | 5.0 (0.3) | 4.8 (0.3) | 4.4 (1.0) | 3.9 (0.6) |
| cDAPSA, Mean (SE) ^a | 27.9 (0.9) | 27.2 (0.8) | 24.8 (2.8) | 28.0 (2.1) |
| MDA, n (%) | 16 (4.7) | 28 (6.4) | 5 (14.7) | 2 (3.6) |
| BSA ≥3%, n (%) | 134 (39.1) | 132 (30.2) | 15 (44.1) | 29 (51.8) |
| Effectiveness at 12-months | | | | |
| | N=223 | N=285 | N=25 | N=42 |
| TJC (0-68), CFB Mean (SE) ^a | -5.5 (0.7) | -6.3 (0.6) | -3.6 (1.6) | -6.8 (2.0) |
| SJC (0-66), CFB Mean (SE) ^a | -3.1 (0.4) | -3.5 (0.4) | -2.7 (1.2) | -2.0 (0.7) |
| cDAPSA, CFB LS Mean (SE) ^a | -12.5 (0.7) | -13.8 (0.6) | -9.6 (2.2) | -11.6 (1.6) |
| cDAPSA LDA, n (%) | 71 (31.8) | 105 (36.8) | 11 (44.0) | 13 (31.0) |
| cDAPSA REM, n (%) | 43 (19.3) | 63 (22.1) | 3 (12.0) | 5 (11.9) |
| MDA, n (%) | 59 (26.5) | 95 (33.3) | 7 (28.0) | 7 (16.7) |
| BSA <3%, n (%) ^b | 83 (24.2) | 65 (14.9) | 12 (35.3) | 18 (32.1) |
| Abbreviations: b/ts DMARDs, biologic or targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; BL, baseline; cDAPSA, clinical DAPSA; CFB, change from baseline; SD, standard deviation; SE, standard error. Drugs included in treatment groups: TNFi (adalimumab, etanercept, infliximab or biosimilar), IL-12/23i (ustekinumab), IL-23i (guselkumab). Outcome measures: BSA, body surface area; cDAPSA, clinical Disease Activity index for PsA; LDA, low disease activity; LS, least squares; MDA, minimal disease activity; REM, remission; SJC, swollen-joint count; TJC, tender-joint count. ^a SE: Standard error estimated by multiple imputation. ^b BSA <3% at 12-months only includes pts with BSA ≥3% at baseline. | | | | |

Offenlegungserklärung:

Rieke Alten received payment or honoraria for speakers bureaus from AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Eli Lilly and Company, Mylan/Viatris, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB, consulting fees from AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Eli Lilly and Company, Mylan/Viatris, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB, and support for attending meetings and/or travel from AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Eli Lilly and Company, Mylan/Viatris, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB. Klaus Krüger received payment or honoraria from Eli Lilly and Company and consulting fees from Eli Lilly and Company. Stephanie Werner's institution received consulting fees from Abbvie, Fresenius, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Lilly, Novartis, and UCB; and payment or honoraria for lectures, presentations, speakers' bureaus, manuscript writing or educational events from Abbvie, Fresenius, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Lilly, Novartis, UCB, and Rheuma-Zentrum Rhein Ruhr. Hagen Russ is a shareholder and an employee of Eli Lilly and Company. Khai Jing Ng is a minor shareholder and an employee of Eli Lilly and Company. Marcus Ngantcha is an employee of Eli Lilly and Company. Angela Kill is a shareholder and an employee of Eli Lilly and Company. Eva Christina Schwaneck received grants from Medac and Fresenius; consultation fees from Takeda, Medac, Amgen, and Galapagos; support for travel or attending meetings from Janssen, UCB, Medac, Abbvie, Takeda, and Otsuka; and, participated on a

data safety monitoring or advisory board for Amgen, Galapagos, and Abbvie. Lars Erik Kristensen received fees for speaking from Pfizer, AbbVie, Amgen, UCB, Celgene, BMS, Sanofi, Biogen, Forward Pharma, MSD, Novartis, Eli Lilly and Company, and Janssen pharmaceuticals

Mia Juditzki¹, Dimitra Karagkiozidou², Styliani Tsiami², Xenofon Baraliakos², Silvia Capellino¹

¹Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund, Dortmund, Germany

²Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

Einleitung:

Female and male axial Spondyloarthritis (axSpA) patients show differentially pronounced disease progression, treatment efficacy, and bone morphogenic and inflammatory biomarkers, 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 bone morphogenic and axSpA-related biomarkers in biologically naïve nr-axSpA and r-axSpA patients.

Methoden:

Plasma samples from biologically naïve nr-axSpA (males n=14-18, females n=6-8) and r-axSpA (males n=30-34, females n=12-15), and healthy controls (males n=6-9, females n=7-15) were analyzed for levels of HGF, IL-10, IL-12(p40), VEGF, IL-17A, IL-22, IL-23, OPG, OPN, PDGF-BB, ALPL, ACP5, Leptin, RANKL, TNF, IL-6, PTH, IL-1b, BMP-2, DKK-1 by multiplex analysis and MMP-3 by ELISA. Osteoclasts were differentiated in vitro from blood monocytes and stained with tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP).

Ergebnisse:

We observed high levels of markers associated with bone formation in female axSpA. Specifically, osteoprotegerin (OPG) and leptin were significantly higher in female nr-axSpA compared to male nr-axSpA. On the contrary, levels of Acid Phosphatase 5 Tartrate Resistant (ACP5), a marker of osteoclast activation, were significantly higher in r-axSpA male compared to female patients. Preliminary results of in vitro osteoclast differentiation did not confirm sex-specific differences so far, probably due to the low n-number of analyzed samples, but osteoclast differentiation was lower in axSpA compared to healthy control. Additionally, the levels of vascular endothelial growth factor (VEGF), which stimulates cell migration and proliferation of both osteoblasts and osteoclasts, were higher in all axSpA patients compared to healthy controls.

Schlussfolgerung:

Plasma expression of bone morphogenic markers is significantly different in male and female axSpA patients, which demonstrates a sex-specific imbalance of bone metabolism in axSpA and highlights the importance and clinical relevance of sex-specific analysis. Such comprehensive studies will help to understand the pathophysiology of axSpA and to identify sex-specific therapeutic targets to improve personalized treatment response.

Offenlegungserklärung:

Nothing to disclose.

REAL WORLD DATA ON THE EFFECTIVENESS OF SECUKINUMAB ON JOINTS, PAIN, AND DISEASE ACTIVITY IN PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS – RESULTS FROM THE GERMAN AQUILA STUDY

Uta Kiltz¹, Elke Riechers², Karolina Gente³, Sara Bär⁴, Dr. Mirjam Fließner⁵, Daniel Peterlik⁵, Dominik Gollnast⁵, Jan Brandt-Jürgens⁶

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne und Ruhr-Universität Bochum, Herne, Germany

²Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

³Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany

⁴Ambulantes Rheumazentrum, Medizinisches Versorgungszentrum, Erfurt, Germany

⁵Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany

⁶Rheumatologie, Schwerpunktpraxis, Berlin, Germany

Einleitung:

Early and effective treatment of psoriatic arthritis (PsA) is crucial for maintaining patients' joint function and quality of life (QoL). Secukinumab (SEC) is a fully human monoclonal antibody that selectively inhibits IL-17A, a cytokine which is central in the pathogenesis of PsA. The German non-interventional study (NIS) AQUILA provides real-world data on the therapeutic effectiveness of SEC treatment in PsA patients.

The aim of this interim analysis is to evaluate the effectiveness of SEC on disease activity and QoL in PsA patients depending on pretreatment with biologicals/biosimilars (Bx).

Methoden:

AQUILA is an ongoing, multi-center, 52-week NIS enrolling more than 3000 patients with active PsA and ankylosing spondylitis who are treated with SEC according to clinical routine. In this analysis, two populations of PsA patients were addressed:

1. All PsA patients with ≥ 2 swollen joint counts (SJC) at baseline (BL) were included (N=543) for analysis of joint-related effectiveness of SEC (see Fig. 1A and 1B).
2. The entire PsA study population was evaluated for disease activity and QoL (Visual Analogue Scale of pain, VAS pain [N=1034] / Psoriatic Arthritis Impact of Disease-12 items, PsAID-12 [N=1380], see Fig. 1C and 1D).

Ergebnisse:

At BL, 245 PsA patients were Bx-naïve and 298 were Bx-pretreated in the first population. Of these Bx-naïve/Bx-pretreated PsA patients, 58.4/54.0% had 2-5 SJC and 41.6/46.0% had more than 5 SJC (data not shown). The number of PsA patients with ≤ 1 SJC (responder) increased rapidly and continuously

during SEC-treatment. At week 52, the proportion of PsA patients with ≤ 1 SJC had increased to 76.9% in Bx-naïve and 79.3% in Bx-pretreated PsA patients. Up to week 52, about 90% of the PsA patients had a reduction in SJC by at least 50% (Bx-naïve: 90.2%, Bx-pretreated: 88.6%, Fig. 1A/B). For the second population, mean PsAID-12 decreased from BL (Bx-naïve: 5.2, Bx-pretreated: 5.4) to week 52 (Bx-naïve: 3.0, Bx-pretreated: 3.5). Mean VAS pain/PhGA improved in both groups from BL (Bx-naïve: 5.3/5.6, Bx-pretreated: 5.5/5.5) to week 52 (Bx-naïve: 3.1/2.1, Bx-pretreated: 3.6/2.5, Fig. 1C/D).

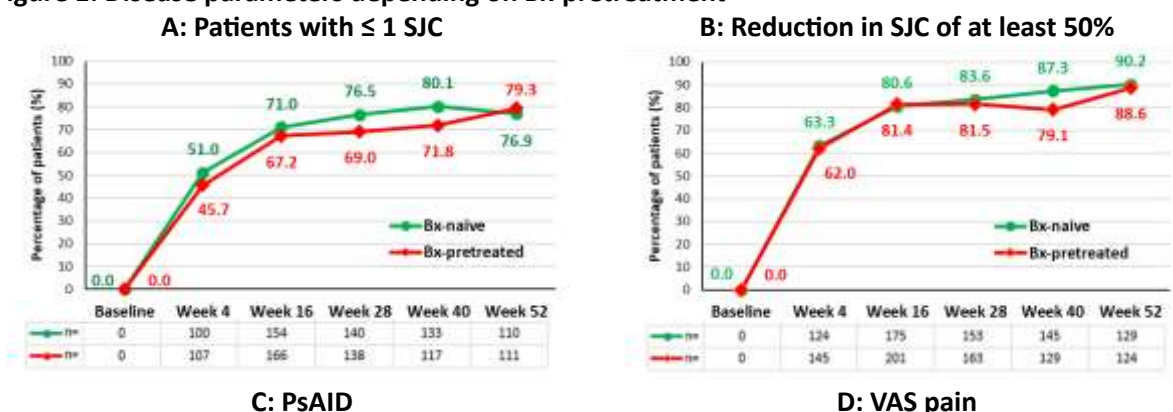
Schlussfolgerung:

Real-world data from the AQUILA study show that SEC treatment is effective in reducing joint-related disease activity up to one year and provided clear benefits for PsA patients, irrespective of Bx-pretreatment, in terms of pain reduction, joint function and QoL.

Offenlegungserklärung:

U. Kiltz Consultant of: AbbVie, Amgen, Biogen, Chugai, Eli Lilly, Gilead, GSK, Grünenthal, Hexal, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB, Grant/research support from: AbbVie, Amgen, Biogen, Chugai, Eli Lilly, Gilead, GSK, Grünenthal, Hexal, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB;
 E. Riechers Consultant of: AbbVie, Chugai, Janssen, Medac, Novartis, UCB, Grant research support from: AbbVie, Chugai, Novartis, UCB, Pfizer;
 K. Gente Speakers bureau: AbbVie, BMS, Gilead/Galapagos, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Roche, UCB, Viatrix; Consultant of: Gilead/Galapagos, Novartis, Lilly, Hexal, BMS; Grant research from: AbbVie, Novartis
 S. Bär Consultant of: AbbVie, Chugai Pharma, Galapagos, GSK, Eli Lilly, Novartis, UCB;
 M. Fließner, D. Peterlik and D. Gollnast: Employees of Novartis;
 J. Brandt-Jürgens Consultant of: AbbVie, Affibody, BMS, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, UCB

Figure 1: Disease parameters depending on Bx-pretreatment





SpA.14

Guselkumab führt bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), die unzureichend auf TNF-Inhibitoren (TNFi) ansprechen, zu klinisch bedeutsamen Verbesserungen bei Patient Reported Outcomes (PROs): Ergebnisse einer randomisierten, kontrollierten Phase-3b-Studie (COSMOS) nach einem Jahr

Laure Gossec¹, Xenofon Baraliakos², James Galloway³, Lars Erik Kristensen⁴, Vilijika Oke⁵, Petros Sfikakis⁶, Emmanouil Rampakakis^{7,8}, Mohamed Sharaf⁹, Frederic Lavie¹⁰, Ian B. McInnes¹¹

¹Sorbonne Université, Department of Rheumatology, Paris, France

²Ruhr-Universität Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Bochum, Germany

³King's College London, Centre for Rheumatic Diseases, London, Vereinigtes Königreich

⁴Copenhagen University Hospital, Parker Institute, Bispebjerg und Frederiksberg, Denmark

⁵Karolinska Institutet, Centre for Rheumatology, Academic Specialist Centre, Dept of Medicine, Stockholm, Sweden

⁶Medical School, National and Kapodistrian University of Athens, First Department of Propaedeutic Internal Medicine, Athens, Greece

⁷McGill University, Department of Pediatrics, Montreal, QC, Canada

⁸JSS Medical Research, Montreal, QC, Canada

⁹Janssen MEA, Dubai Healthcare City, Dubai, United Arab Emirates

¹⁰Janssen Cilag Global Medical Affairs, Immunology Global Medical Affairs, Issy les Moulineaux, France

¹¹University of Glasgow, Glasgow, Vereinigtes Königreich

Einleitung:

In der Phase-3b-Studie COSMOS zeigte Guselkumab (GUS), ein IL-23p19-Inhibitor, deutlichere Verbesserungen gegenüber Placebo bei Gelenken und Haut in Woche (W)24 bei Patienten mit aktiver PsA, die unzureichend auf TNFi angesprochen haben¹. Hier analysieren wir das Erreichen von „Clinically Important Improvement“ (CII) bei PROs bis W48.

Methoden:

COSMOS Patienten (Pt) hatten aktive PsA (≥ 3 geschwollene, ≥ 3 druckschmerzhaft Gelenke; SJC/TJC) und 1-2 wegen mangelnder Wirksamkeit oder Unverträglichkeit abgesetzte TNFi und wurden 2:1 randomisiert auf GUS 100mg oder Placebo (W0, W4, dann Q8W bis W44). Placebo-Patienten wechselten zu GUS an W16 (Early Escape) bei $< 5\%$ Verbesserung von SJC/TJC, oder an W24. Frühes Ansprechen auf GUS wurde bewertet mittels minimalem CII (MCII; 15-Punkte-Verbesserungen auf 0-100 VAS) bei Pt Pain, Pt Global Assessment of Psoriasis (PtGA PsO), PtGA Arthritis und PtGA PsO/Arthritis sowie DLQI MCII (≥ 5 -Punkte-Verbesserung bei Patienten mit DLQI ≥ 5 , PsO BSA $\geq 3\%$ sowie IGA ≥ 2 zu Baseline). Für längerfristige Effekte wurde verwendet FACIT-F (≥ 4 -Punkte-

Verbesserung), HAQ-DI ($\geq 0,35$ -Punkte-Verbesserung), DLQI 0/1 (bei DLQI >1 , PsO BSA $\geq 3\%$ und IGA ≥ 2 zu Baseline) und SF-36 PCS (≥ 5 -Punkte-Verbesserung); Abkürzungen siehe Abbildungen; Vergleich GUS vs. Placebo: Baseline-adjustierte logistische Regression; Non-Responder-Imputation (NRI) für fehlende Daten und Therapieversager.

Ergebnisse:

285 Patienten wurden post-hoc analysiert (GUS Q8W n=189; Placebo n=96). Die mittleren (SD) Baseline-Werte für DLQI (13,1 [7,0]), PtGA PsO (60,9 [23,9]), PtGA Arthritis (64,2 [17,5]), PtGA PsO/Arthritis (66,6 [17,9]), Pt Schmerz (63,2 [18,6]), FACIT-F (29,2 [11,0]) und SF-36 PCS (33,3 [7,3]) zeigten aktive Erkrankung und eingeschränkte Lebensqualität.

GUS erzielte die PRO-Endpunkte häufiger als Placebo, siehe Odds Ratios (ORs) bei W8, W16 und W24 für MCII bei PtGA PsO (ORs: 3,0-10,2), PtGA Arthritis (ORs: 1. 8-4,5), PtGA PsO/Arthritis (ORs: 3,0-5,2), Pt Pain (ORs: 2,3-4,5) und DLQI (ORs: 10,4-15,5) (Abbildung 1), sowie FACIT-F (ORs: 1. 7-3,0), HAQ-DI (ORs: 2,2-2,8), DLQI 0/1 (ORs: 10,6-24,7) und SF-36 PCS (ORs: 1,3-2,9) bis W24 (Abbildung 2). Weitere Steigerungen der GUS-Ansprechraten zeigten sich bis W48, mit konsistenten Mustern nach Wechsel von Placebo zu GUS.

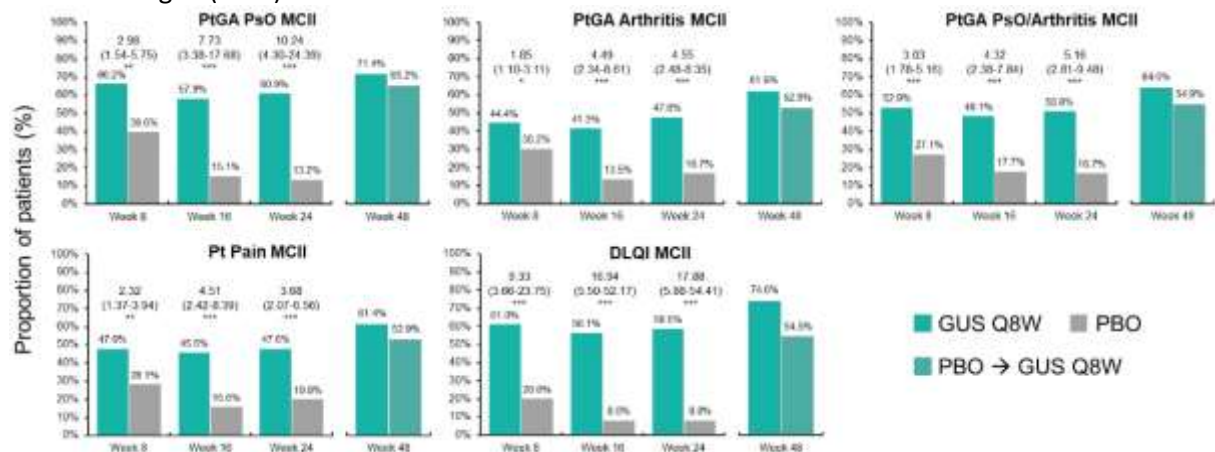
Schlussfolgerung:

Bei PsA-Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf TNFi bewirkte Guselkumab rasches Erreichen der MCII sowie anhaltende Erfolgsraten bei PROs, einschließlich Haut- und Gelenkbeschwerden, Schmerzen, Fatigue, funktionellem Status sowie hautspezifischer und körperlich funktionsbezogener Lebensqualität, mit steigenden Ansprechraten bis W48.

Quellenangaben:

1 Coates LC. Ann Rheum Dis. 2022 Mar; 81:359

Abbildung 1. Effekte[†] von Guselkumab Q8W vs. Placebo auf minimale klinisch relevante Verbesserungen (MCII) bei verschiedenen PROs bis W48[‡]



ns = $p \geq 0.05$; * = $p < 0.05$; ** = $p \leq 0.01$; *** = $p \leq 0.0001$ vs. Placebo.

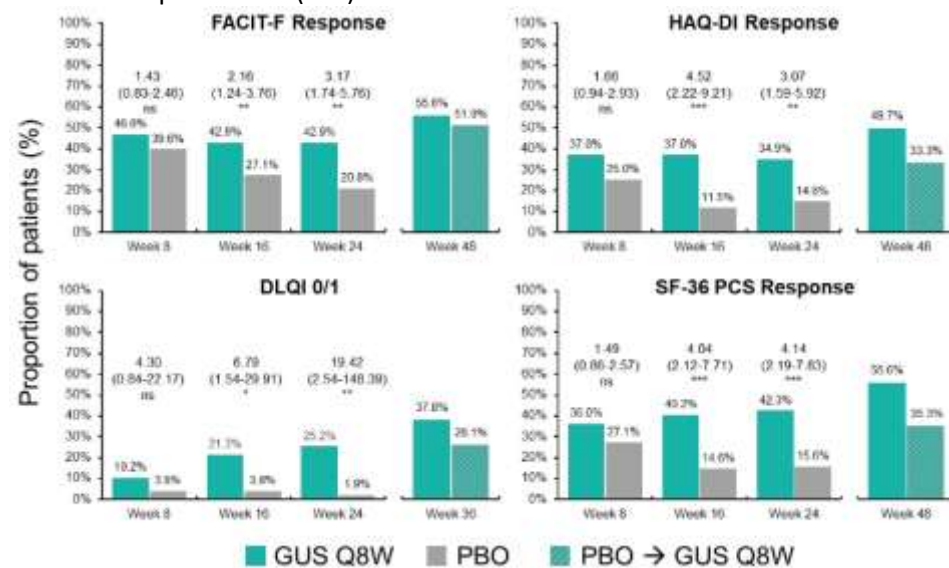
[†]Nach Adjustierung für die jeweiligen Baseline-Werte, Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren (TNFi) und Behandlung mit konventionellen synthetischen DMARDs.

[‡]Ergebnisse für die Placebo → GUS Gruppe zu Woche 48 werden berichtet für Patienten, die zu Woche 24 auf GUS umgestellt wurden (ohne Patienten mit Early Escape = Umstellung zu Woche 16)

Anmerkung: PtGA PsO MCII wurde nur untersucht bei Patienten mit BSA $\geq 3\%$ und IGA (Investigator Global Assessment) ≥ 2 bei Baseline, DLQI MCII nur bei Patienten mit DLQI-Wert ≥ 5 , BSA $\geq 3\%$ and IGA ≥ 2 bei Baseline

BSA, Body Surface Area; DLQI, Dermatology Life Quality Index; GUS, Guselkumab IGA, Investigator Global Assessment; MCII, Minimal clinically important improvement; NRI, non-responder imputation; PRO, Patient Reported Outcomes (vom Patienten berichtete Ergebnisse); PtGA, Patient Global Assessment; PsO, Psoriasis.

Abbildung 2. Effekte[†] von Guselkumab Q8W vs. Placebo auf PRO-Ansprechraten (NRI) bis W48[‡]



ns = $p \geq 0.05$; * = $p < 0.05$; ** = $p \leq 0.01$; *** = $p \leq 0.0001$ vs. Placebo.

†Nach Adjustierung für die jeweiligen Baseline-Werte, Anzahl vorheriger TNF-Inhibitoren (TNFi) und Behandlung mit konventionellen synthetischen DMARDs.

‡Ergebnisse für die Placebo → GUS Gruppe zu Woche 48 werden berichtet für Patienten, die zu Woche 24 auf GUS umgestellt wurden (ohne Patienten mit Early Escape = Umstellung zu Woche 16)

Anmerkung: DLQI 0/1 wird nur berichtet für Patienten mit DLQI >1, BSA $\geq 3\%$ and IGA ≥ 2 zu Baseline
BSA, Body Surface Area; DLQI, Dermatology Life Quality Index; FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; GUS, Guselkumab; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; IGA, Investigator Global Assessment; MCII, Minimal clinically important improvement; NRI, non-responder imputation; PRO, Patient Reported Outcomes (vom Patienten berichtete Ergebnisse); PsO, Psoriasis; PtGA, Patient Global Assessment; SF-36 PCS: Short-Form Health Survey physical component summary score

Offenlegungserklärung:

Laure Gossec: Forschungsmittel von Amgen, Galapagos, Lilly, Pfizer, Sandoz; Beraterhonorare von AbbVie, Amgen, BMS, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Samsung Bioepis, Sanofi-Aventis, UCB

Xenofon Baraliakos: Berater/Referentenhonorare und Forschungsmittel von AbbVie, Biocad, Chugai, Eli Lilly, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche und UCB.

James Galloway: Berater/Referentenhonorare und Forschungsmittel von AbbVie, Lilly, Galapagos, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB.

Lars Erik Kristensen: Forschungsmittel von AbbVie, Eli Lilly, Novartis, Novo Nordisk and UCB Pharma und Berater/Referentenhonorare von AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Eli Lilly, Gilead, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer and UCB Pharma.

Vilijia Oke: Beraterhonorare von AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Astra Zeneca and UCB.

Petros Pavlou Sfikakis: Beraterhonorare und Forschungsmittel von AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eli-Lilly, Janssen, Novartis, UCB und Pfizer.

Emmanouil Rampakakis: Mitarbeiter von JSS Medical Research; bezahlter Berater von Janssen.

Mohamed Sharaf: Mitarbeiter von EMEA Medical Affairs Janssen MEA, Dubai United Arab Emirates, hält Aktien von Johnson & Johnson.

Frederic Lavie: Mitarbeiter von Immunology Global Medical Affairs, Janssen Pharmaceutical Companies, hält Aktien von Johnson & Johnson.

Iain B. McInnes: Beraterhonorare von AbbVie, Amgen, Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, Cabaletta, Compugen, Eli Lilly, Gilead, GSK, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi und UCB; Forschungsmittel von Astra Zeneca, Amgen, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, GSK, Janssen, Novartis, Roche und UCB; hält Aktien von Causeway Therapeutics und Evelo Compugen; Mitglied im NHS GGC Board, Evelo Board of Directors und Versus Arthritis Trust Aufsichtsrat.

SpA.15

Das Absetzen von Methotrexat in Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis mit neu eingeleiteter Ustekinumab-Behandlung führt zu einem verzögerten Ansprechen innerhalb der ersten 16 Wochen

Michaela Köhm^{1,2}, Ann Christin Foldenauer², Tanja Rossmann², Herbert Kellner³, Uta Kiltz⁴, Arnd Kleyer⁵, Gerd-Rüdiger Burmester⁵, David Kofler⁶, Jan Brandt-Jürgens⁷, Raoul Bergner⁸, Frank Behrens^{1,2}

¹Universitätsklinik Frankfurt, Rheumatologie, Frankfurt am Main, Germany

²Fraunhofer Institut für Translationale Medizin & Pharmakologie, Klinische Forschung, Frankfurt, Germany

³Rheumapraxis, München, Germany

⁴Rheumazentrum Ruhrgebiet und Ruhr-Universität Bochum, Herne, Germany

⁵Charité Universitätsmedizin, Klinische Rheumatologie und Immunologie, Berlin, Germany

⁶Universitätsklinikum Köln, Köln, Germany

⁷Rheumapraxis Berlin, Berlin, Germany

⁸Klinik für Innere Medizin, Hämato-Onkologie, Nephrologie, Infektiologie und Rheumatologie, Klinikum Ludwigshafen, Ludwigshafen, Germany

Einleitung:

Methotrexat (MTX) wird häufig als Erstlinien-DMARD-Therapie bei aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) eingesetzt. Die Bedeutung einer MTX-Therapie in Kombination mit verschiedenen bDMARDs ist in PsA noch unklar. Wir konzipierten eine von Prüfern initiierte, randomisierte, placebokontrollierte Studie (IIT) in aktiver PsA, um zu untersuchen, ob sich die Ergebnisse einer Behandlung mit Ustekinumab (UST) in Kombination mit MTX (entweder neu eingeleitet oder fortlaufend) von einer Behandlung mit UST in Monotherapie (+Placebo; PBO) unterscheiden. Hier analysieren wir die Daten stratifiziert nach MTX-Vorbehandlung (neu eingeleitete MTX-Therapie oder fortlaufende stabile MTX Therapie) mit Fokus auf die Effektivität auf ein frühes Ansprechen innerhalb der ersten 16 Wochen.

Methoden:

186 Patienten mit aktiver PsA (definiert als TJC \geq 4, SJC \geq 4 [68/66 Gelenkzahl] und DAS28 \geq 3,2) wurden auf ihre Eignung der Studienteilnahme hin untersucht. 173 Patienten wurden auf UST+MTX (neu oder laufend) oder UST+PBO randomisiert. Die Patienten wurden nach ihrer vorherigen MTX-Therapie stratifiziert (verblindete Fortführung von MTX oder Ersatz von MTX durch PBO [MTX-vorbehandelt] oder verblindete Neueinführung von MTX oder PBO [MTX-naiv]). Demografische Daten und der Krankheitsaktivitätsstatus der peripheren Arthritis (Ansprechraten für LDA und Remission für DAS28-CRP, DAPSA) wurden zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der MTX-Vorbehandlung verglichen. Das frühe Ansprechverhalten wurde anhand der DAS28-CRP- und DAPSA-Werte für geringe Krankheitsaktivität (LDA) und der Remissionsraten in den Wochen 4, 16 und 24 untersucht.

Ergebnisse:

Die BL-Daten waren zwischen den Behandlungsgruppen (UST+MTX, n=87; UST+PBO, n=79) ausgeglichen, einschließlich Geschlecht (42,5% vs. 40,5% weiblich) und Mittelwerte für Alter (49,2 vs. 47,2 Jahre), BMI (29,4 vs. 28,9 kg/m²), SJC (8 vs. 8), TJC (12 vs. 12), DAS28-CRP (4,6 vs. 4,4), DAPSA (36,7 vs. 34,9), PASI (2,8 vs. 2,4), Enthesitis (LEI >0: 50,57% vs. 50,63%) und andere Domänen. BL-Unterschiede wurden bei Daktylitis (24,1% vs. 19,0%), BSA (2,9% vs. 1,0%) und DLQI (8,6 vs. 6,9) festgestellt. Die nach der MTX-Vorbehandlung stratifizierte Patientenkohorte wurde als Subgruppe für die Analyse herangezogen (n=80). Der Anteil der Patienten, die eine LDA und Remissionsraten bei DAS28-CRP erreichten, war in der Gruppe, die die MTX-Behandlung zu Beginn der Studie abbrach, etwas geringer als in der Gruppe, die MTX fortführte (DAS28-CRP 21,62 % bzw. 25,59 %). Noch deutlicher wurde dies bei der Analyse der LDA-/Remissionsraten in DAPSA in Woche 4 (10,81 % bei denjenigen, die die MTX-Behandlung abbrachen, gegenüber 25,59 % bei denjenigen, die MTX fortführten (Abbildung 1)). In den Wochen 16 und 24 erreichten beide Behandlungsgruppen die gleichen Werte für LDA/Remissionsraten bei DAS28-CRP und DAPSA.

Schlussfolgerung:

Wir konnten zuvor zeigen, dass MTX+UST im Vergleich zu UST+PBO bei der Wirksamkeitsbewertung in aktiver PsA nicht unterlegen ist. Hier stellen wir die Daten aus der Analyse vor, die sich auf das frühe Ansprechverhalten konzentrieren, um zu beantworten, ob die überlappende Behandlung mit MTX von klinischem Wert ist, nachdem die Entscheidung zur Einleitung einer Therapie mit Ustekinumab getroffen wurde. Mit Fokus auf DAS28-CRP und DAPSA-Ansprechraten (LDA+Remission) können wir zeigen, dass eine überlappende Behandlung durch Fortsetzung von MTX innerhalb der ersten 12-16 Wochen von klinischer Sinnhaftigkeit ist, um die Ansprechraten in der frühen Behandlungstagen der UST-Behandlung zu erhöhen. MTX kann in Woche 12 dann abgesetzt werden, wenn die Wirksamkeit von UST unabhängig von der Verwendung von MTX weiter zunimmt.

Offenlegungserklärung:

Die MUST Studie wurde durch Forschungsförderung von Janssen Cilag unterstützt.

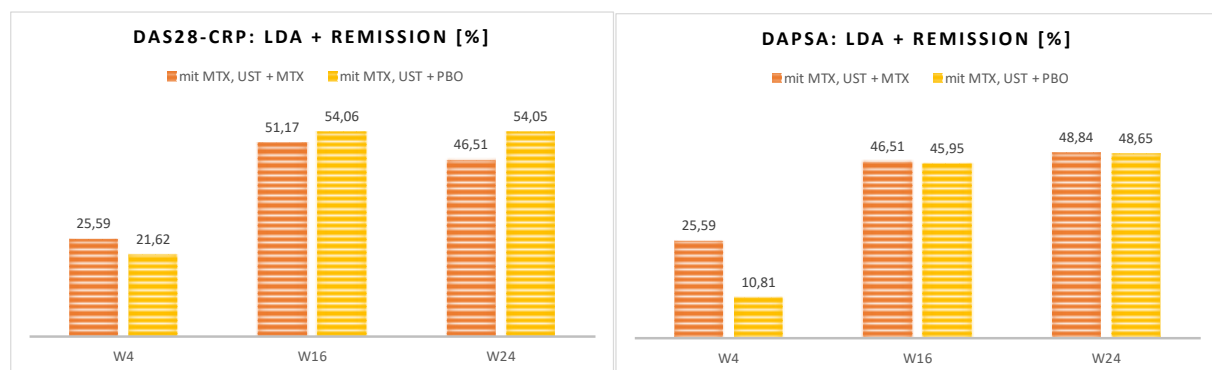


Abbildung 1: LDA- und Remissionsraten [%] für DAS28-CRP und DAPSA-Ansprechen in den Wochen 4, 16 und 24 in der Kohorte von PsA-Patienten mit MTX-Vorbehandlung und entweder Abbruch zu Beginn der UST-Behandlung oder Fortführung sowohl von MTX als auch von UST

Effectiveness of ixekizumab and secukinumab: 12-month interim descriptive analysis of the Psoriatic Arthritis (PsA) Observational Study of Persistence of Treatment (PRO-SPIRIT).

Klaus Krueger¹, Rieke H. E. Alten², Eva Christina Schwaneck³, Hagen Russ⁴, Cedric Laedermann⁴, Marcus Ngantcha⁴, Angela Kill⁵, Stephanie G. Werner⁶, Dennis McGonagle⁷, Lars Erik Kristensen⁸

¹Rheumatologisches Praxiszentrum, Munich, Germany

²Schlosspark-Klinik Berlin, Berlin, Germany

³MVZ Rheumatologie and Autoimmunmedizin, Rheuma Forschungszentrum, Hamburg, Germany

⁴Eli Lilly and Company Ltd, Indianapolis, United States

⁵Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany

⁶RHIO (Rheumatology, Immunology and Osteology), Duesseldorf, Germany

⁷University of Leeds, Leeds, Vereinigtes Königreich

⁸Bispebjerg and Frederiksberg Hospital, The Parker Institute, Copenhagen, Denmark

Einleitung:

Ixekizumab (IXE) and secukinumab (SECU) are IgG4 and IgG1 monoclonal antibodies inhibiting interleukin-17A (IL-17A) approved for multiple indications including PsA. Real-world data on the effectiveness of IL-17A inhibitors for the management of PsA domains is scarce. PRO-SPIRIT aims to investigate the real-world effectiveness of b/tsDMARDs in the treatment of PsA.

Zielsetzung:

To describe the effectiveness of IXE and SECU in the treatment of PsA patients at 12-months within the PRO-SPIRIT study.

Methoden:

PRO-SPIRIT evaluates the persistence at 24 months among PsA patients who initiated or switched to new b/tsDMARDs in 5 European countries, and Canada. This analysis focuses on patients receiving either IXE or SECU. Patient characteristics were collected at baseline (BL) while clinical measures and patient related outcomes were collected at baseline, 3, 6, 12, 18, and 24 months. Results after 12 months are presented descriptively. Missing values were imputed.

Ergebnisse:

At baseline, patient characteristics were comparable, except for prior b/tsDMARD failure, which was reported in 70.3%, 53.5%, and 80.8% of patients on IXE 80 mg, SECU 150 mg, and SECU 300 mg, respectively (and subsequently reported in that order, herein) (Table 1). At 12 months, change from baseline (CFB) in TJC was -5.5, -4.6, and -4.5; CFB in SJC was -3.1, -3.3, and -1.1, and CFB in cDAPSA was -12.5, -12.8, and -7.3. Minimal disease activity (MDA) was achieved by 23.6%, 35.9%, and 10.0% of patients with body surface area (BSA) <3% at BL and 30.0%, 25.0%, and 16.0% of patients with BSA ≥3% at BL.

Schlussfolgerung:

Ixekizumab demonstrated similar joint, skin, and composite outcomes (cDAPSA and MDA) effectiveness despite a higher proportion of patients with previous treatment failures than SECU 150 and better than SECU 300. These findings align with those of the 3-month time point* confirming long-term efficacy of IXE across PsA domains.

*Effectiveness of IXE at 3 months was submitted at EULAR 2024.

Table 1: Baseline characteristics of patients with PsA and change from Baseline at 12 months.

| Baseline | Ixekizumab (80 mg) | Secukinumab (150 mg) | Secukinumab (300 mg) |
|--|-----------------------|-------------------------|-------------------------|
| | N=343 | N=86 | N=78 |
| Age, years, mean (SD) | 53.7 (12.2) | 53.8 (11.7) | 51.0 (12.6) |
| Female, n (%) | 221 (64.4) | 57 (66.3) | 46 (59.0) |
| Years since PsA diagnosis, Mean (SD) | 9.2 (8.5) | 8.3 (9.2) | 8.5 (7.4) |
| Prior b/tsDMARD, n (%) | 241 (70.3) | 46 (53.5) | 63 (80.8) |
| TJC (0-68), Mean (SE)* | 10.6 (0.6) | 9.2 (1.0) | 12.9 (1.3) |
| SJC (0-66) Mean (SE)* | 5.0 (0.3) | 4.2 (0.5) | 4.8 (0.7) |
| cDAPSA, Mean (SE)* | 27.9 (0.9) | 25.4 (1.5) | 30.7 (2.1) |
| MDA, n (%) | 16 (4.7) | 5 (5.8) | 4 (5.1) |
| BSA, Mean (SE)* | 6.1 (0.6) | 4.7 (1.2) | 8.2 (1.9) |
| BSA ≥ 3%, n (%) | 134 (39.1) | 30 (34.9) | 28 (35.9) |
| Effectiveness at 12 months | | | |
| TJC (0-68), CFB Mean (SE)* | -5.5 (0.7) | -4.6 (1.0) | -4.5 (1.3) |
| SJC (0-66), CFB Mean (SE)* | -3.1 (0.4) | -3.3 (0.6) | -1.1 (0.6) |
| cDAPSA, CFB LS Mean (SE)* | -12.5 (0.7) | -12.8 (1.3) | -7.3 (1.5) |
| MDA, n (%) | 59 (26.5) | 21 (31.3) | 7 (12.7) |
| MDA, n (%) for BSA <3% at BL | 29 (23.6) | 14 (35.9) | 3 (10.0) |
| MDA, n (%) for BSA ≥ 3% at BL | 30 (30.0) | 7 (25.0) | 4 (16.0) |
| BSA, CFB Mean (SE)* | -4.9 (0.8) | -2.1 (0.8) | -6.8 (2.2) |
| BSA <3%, n (%)** | 83 (24.2) | 20 (23.3) | 15 (19.2) |
| <p>Abbreviations: BL, baseline; CFB, change from baseline; SD, standard deviation; SE, standard error; LS, least squares.</p> <p>Outcome measures: BSA, body surface area; cDAPSA, clinical Disease Activity index for PsA; MDA, minimal disease activity; SJC, swollen-joint count; TJC, tender-joint count.</p> <p>*SE: Standard error estimated by multiple imputation. **BSA at 12-months only includes patients with BSA ≥3% at BL.</p> | | | |

Offenlegungserklärung:

Klaus Krueger received payment or honoraria from Lilly and Company as well as consultation fees and clinical trial payments from Eli Lilly and Company. Rieke Alten received payment or honoraria for speakers bureaus from AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Eli Lilly and Company, Mylan/Viatris, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB; consulting fees from AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Eli Lilly and Company, Mylan/Viatris, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB; and support for attending meetings and/or travel from AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Eli Lilly and Company, Mylan/Viatris, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB. Eva Christina Schwaneck has received grants from Medac and Fresenius; consultation fees from Takeda, Medac, Amgen, and Galapagos; support for travel or attending meetings from Janssen, UCB, Medac, Abbvie, Takeda, and Otsuka; and has participated in participated

on a data safety monitoring or advisory board for Amgen, Galapagos, and Abbvie. Hagen Russ is an employee and a shareholder of Eli Lilly and Company. Cedric Laedermann is an employee and a shareholder of Eli Lilly and Company. Marcus Ngantcha is an employee and a shareholder of Eli Lilly and Company. Angela Kill is an employee and a shareholder of Eli Lilly and Company. Stephanie Werner's institution has received consulting fees from Abbvie, Fresenius, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Lilly, Novartis, and UCB; and payment or honoraria for lectures, presentations, speakers' bureaus, manuscript writing or educational events from Abbvie, Fresenius, Janssen-Cilag, Johnson & Johnson, Lilly, Novartis, UCB, and Rheuma-Zentrum Rhein Ruhr. Dennis McGonagle received payment or honoraria for speakers bureaus from Eli Lilly and Company, and support for attending meetings and/or travel from Eli Lilly and Company. Lars Erik Kristensen received fees for speaking from Pfizer, AbbVie, Amgen, UCB, Celgene, BMS, Sanofi, Biogen, Forward Pharma, MSD, Novartis, Eli Lilly and Company, and Janssen pharmaceuticals, and is a shareholder in Novo Nordisk, Eli Lilly and Company, Merck, Novartis, and UCB.

Self-reported compared to recorded physical activity is overestimated by psoriatic arthritis and psoriasis patients

Franziska Fischer¹¹², Ines Ebner¹¹², Birte Coppers¹¹², Katharina Nain¹¹², Sara Bayat¹¹², Giulia Corte¹¹², Filippo Fagnì¹¹², Jule Taubmann¹¹², Daniela Bohr¹¹², Arnd Kleyer¹¹²¹³, Georg Schett¹¹², Anna-Maria Liphardt¹¹²

¹Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg and Universitätsklinikum Erlangen, Department of Internal Medicine 3- Rheumatology and Immunology, Erlangen, Germany

²Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg and Universitätsklinikum Erlangen, Deutsches Zentrum Immuntherapie, Erlangen, Germany

³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Med. Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

Einleitung:

Psoriatic arthritis (PsA) impairs physical function which may result in reduced physical activity levels in these patients. For substantial health benefits the WHO recommends 150-300 minutes of moderate physical activity (PA) per week [1], which should also be achieved by PsA patients [2]. We aimed to assess self-reported and recorded PA levels in PsA and psoriasis (Pso) patients.

Methoden:

Pso and PsA patients (outpatient clinics, Internal Medicine 3, Universitätsklinikum Erlangen) were included after giving written informed consent. Disease activity was recorded by Psoriasis Area and Severity Index (PASI), Dermatology Life Quality Index (DLQI), Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12 (PSAID-12), Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), visual analogue scale for global disease activity and pain. Self-reported PA was assessed with the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) [3] and a customized questionnaire. Habitual PA was recorded for 14 days using wrist-worn accelerometry (GENEActiv, Activinsights Ltd, Kimbolton, UK). PA is reported as time spent in moderate-to-vigorous physical activity (MVPA) in 1 to 10-minute bouts, 10 to 30-minute bouts, >30-minute bouts based on R-package GGIR [4] with validated cut-points [5]. Self-reported and recorded PA were compared with WHO recommendations, and Pearson's correlations used to analyse the relationship between the assessments.

Ergebnisse:

39 PsA and 11 Pso patients were included (Table 1). Based on self-reported PA routines Pso and PsA patients comply similarly with WHO guidelines; based on the IPAQ, almost all patients achieved the

guidelines. According to recorded PA, fewer number of patients reach the WHO guidelines compared to the self-reported assessments (Table 1) and less Pso compared to PsA patients. IPAQ and 1-10 min bouts MVPA correlated for both patient groups (Pso: $r=.757$, $p=.007$, PsA: $r=.413$ $p=.009$). For PsA patients, correlations were observed for general PA habits and different accumulated bouts of MVPA (general PA vs. 10-30 min bouts MVPA: $r=.407$ $p=.010$; general PA vs. >30 min bouts MVPA: $r=.404$, $p=.011$).

Schlussfolgerung:

Patients are likely to overestimate their PA using self-reported assessments. Based on the recorded data, Pso tend to spend less time in moderate to vigorous PA compared to PsA and are not continuously physically active for more than 10 minutes in this activity level.

Quellenangaben:

- 1 Bell et al. Br J Sports Med. 2020;
- 2 Osthoff et al. Ann Rheum Dis. 2018;
- 3 Hallal and Victora. Med. Sci. Sports Exerc. 2003;
- 4 Migueles et al. J Meas Phys Behav. 2019;
- 5 Hildebrand et al. Scand J Med Sci Sports. 2017

Acknowledgements:

This study was partially funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, German Research Foundation) – SFB 1483 – Project-ID 442419336, EmpkinS.

Keywords:

Physical activity, accelerometry, psoriatic arthritis

Table 1: Demographics, clinical scores and physical activity assessment by group.

| | Psoriasis n=11 | | | Psoriatic Arthritis n=39 | | |
|--|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Demographics and clinical scores, mean (SD) | | | | | | |
| Sex (female) | 8 | | | 20 | | |
| Age (years) | 43.0 (11.1) | | | 49.4 (10.4) | | |
| BMI (kg/m ²) | 34.6 (8.6) | | | 29.3 (6.5) | | |
| VAS pain (0-100) | 44.0 (31.0) | | | 38.9 (25.6) | | |
| VAS global (0-100) | 51.6 (32.9) | | | 38.1 (25.1) | | |
| PASI (0-72) | 3.1 (3.9) | | | 0.9 (1.4) | | |
| DLQI (0-30) | 7.6 (6.0) | | | 4.3 (4.1) | | |
| PSAID-12 (0-10) | 2.6 (1.8) | | | 3.1 (1.9) | | |
| DAPSA (0 -148) | 17.1 (19.0) | | | 12.4 (9.4) | | |
| Physical activity assessment | | | | | | |
| | min/week , mean (SD) | < 150 min/week, n (%) | ≥ 150 min/week, n (%) | min/week , mean (SD) | < 150 min/week, n (%) | ≥ 150 min/week , n (%) |
| Customized questionnaire | | 5 (45.4%) | 6 (54.6%) | | 22 (56.5%) | 17 (43.5 %) |
| IPAQ moderate PA | 1149 (1035) | 1 (9.1%) | 10 (90.9%) | 1221 (1090) | 4 (10.2%) | 35 (89.8%) |
| 1-10 min bouts MVPA | 192 (131) | 6 (54.5%) | 5 (45.5%) | 256 (174) | 12 (30.8%) | 27 (69.2%) |
| 10-30 min bouts MVPA | 29 (26) | 11 (100%) | 0 (0%) | 76 (77) | 31 (79.5%) | 8 (20.5%) |
| >30 min bouts MVPA | 6 (11) | 11 (100%) | 0 (0%) | 40 (57) | 37 (94.9%) | 2 (5.1 %) |
| BMI = Body Mass Index, VAS = visual analogue scale, PASI = Psoriasis Area and Severity Index, DLQI = Dermatology Life Quality Index, PSAID-12 = Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12, DAPSA = Disease Activity in Psoriatic Arthritis, IPAQ = International Physical Activity Questionnaire, PA = Physical Activity, MVPA = Moderate-to-Vigorous Physical Activity | | | | | | |

Zufall und Glück in der Versorgung von Menschen mit Spondyloarthritis - Qualitative Untersuchung der Patientjourney aus Perspektive von Betroffenen und Zugehörigen

Susann May¹, Franziska Gabb¹, Katharina Boy¹, Greta Nordmann¹, Magali Wagner¹, Hannah Labinsky², Johannes Knitza³, Martin Welcker⁴, Felix Mühlensiepen¹

¹Medizinische Hochschule Brandenburg, Zentrum für Versorgungsforschung, Rüdersdorf bei Berlin

²Uniklinikum Würzburg, Medizinische Klinik II, Rheumatologie / Immunologie, Würzburg, Germany

³Universitätsklinikum Marburg, Institut für Digitale Medizin, Marburg, Germany

⁴MVZ für Rheumatologie Dr. Martin Welcker GmbH, Planegg, Germany

Einleitung:

Axiale Spondyloarthritis (axSpA) ist eine häufige chronisch entzündliche rheumatische Erkrankung, die hauptsächlich das axiale Skelett betrifft und potenziell auch andere Gelenke und Organe [1]. Es vergeht oft beträchtliche Zeit zwischen dem Auftreten der ersten Symptome von axSpA und der endgültigen Diagnose [2]. In dieser Zeit treten bereits irreversible Schäden auf und die Reaktion auf Therapien ist reduziert. Der Weg zur Diagnose und zur genauen Behandlung von axSpA ist in vielen Fällen komplex und vielschichtig [3] und betrifft nicht nur die Patient:innen, sondern auch ihre Zugehörigen.

Diese Studie zielt darauf ab, die Patientjourney bei axSpA zu erkunden und dabei die Erfahrungen und Herausforderungen sowohl für Patient:innen als auch ihrer Zugehörigen darzustellen.

Methoden:

Die Studie umfasst halbstrukturierte Telefoninterviews mit axSpA-Patient:innen und deren Zugehörigen. Die Teilnehmenden wurden über einen Studienaufruf im Journal der Deutschen Vereinigung für Morbus Bechterew (DVMB) rekrutiert. Die Interviewdaten wurden mittels strukturierter qualitativer Inhaltsanalyse mithilfe von MAXQDA analysiert.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 16 Patient*innen und 7 Zugehörigen zur Patientjourney bei axSpA befragt. Die Patientjourney (Abbildung 1) wurde in vier Phasen unterteilt: Vor der Diagnose, Diagnosestellung, nach der Diagnose und Aktuelle Versorgung.

Die Zeit vor der Diagnose ist oft geprägt von tiefgreifender Ratlosigkeit und Hilflosigkeit auf Seiten der Patient:innen aber auch der Zugehörigen, wobei unspezifische Symptome zu Verwirrung und Unsicherheit führen.

Die Phase um die Diagnosestellung umfasst gemischte Gefühle von Erleichterung bis emotionaler Erschütterung, wobei Interviewpartner*innen berichten, dass sie die Diagnosestellung als Zufall erlebten.

Die Phase nach der Diagnosestellung ist geprägt von weniger Arztbesuchen und der Entwicklung von Bewältigungsstrategien im Umgang mit der eigenen Erkrankung.

In der aktuellen Versorgung heben die Befragten die Rolle der Rheumatolog*innen als Bezugsperson hervor. Gleichwohl beschreiben sie Herausforderungen bei der Aufrechterhaltung einer kontinuierlichen Versorgung ihrer Erkrankung.

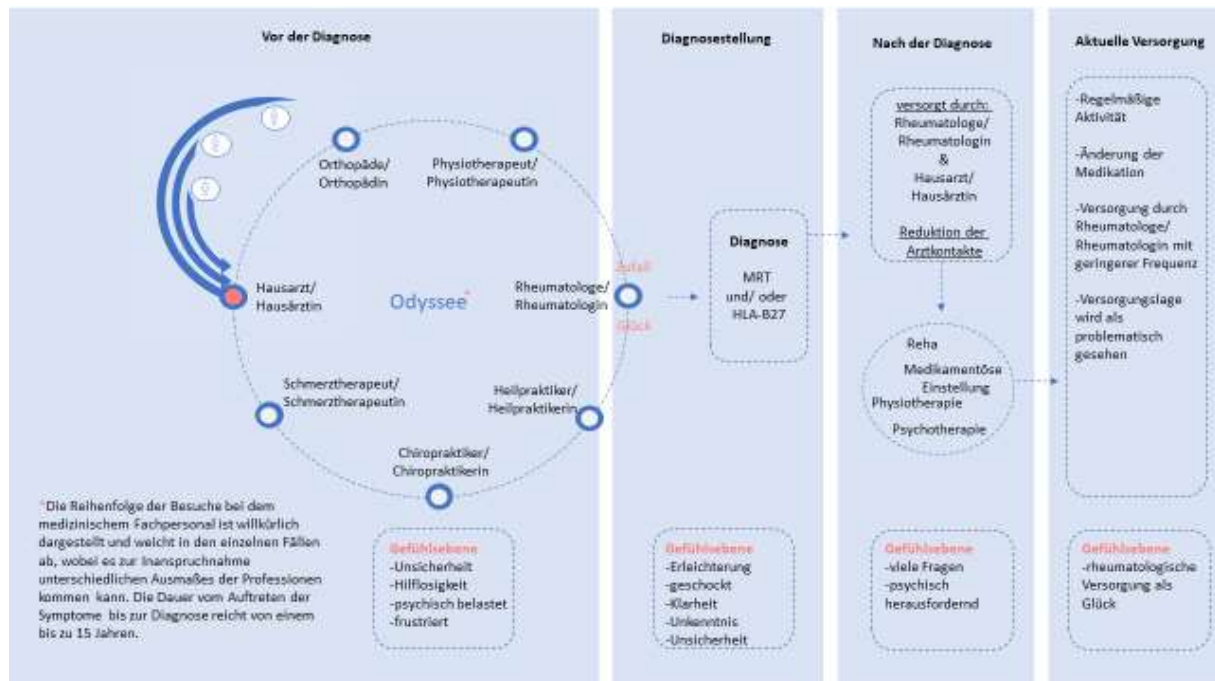


Abbildung 1: Modellhafte Darstellung der Patientjourney bei axSpA

Schlussfolgerung:

Die Studie betont, dass die Reise für axSpA-Patient:innen und ihren Zugehörigen komplex, belastend und oft von glücklichen Umständen abhängig ist. In allen Phasen ist der starke Bedarf an einer besseren öffentlichen Aufklärung, hochwertiger Informationsvermittlung, psychologischer Unterstützung und klarer Kommunikation über die Prognose der Krankheit deutlich.

Die Ergebnisse der qualitativen Studien werden im Rahmen einer Fragebogenerhebung validiert.

Literatur:

- 1 Sieper J, Poddubnyy D. Axial spondyloarthritis. Lancet. 2017;390(10089):73-84. doi:10.1016/S0140-6736(16)31591-4
- 2 Fuchs F, Morf H, Mohn J, et al. Diagnostic delay stages and pre-diagnostic treatment in patients with suspected rheumatic diseases before special care consultation: results of a multicenter-based study. Rheumatol Int. 2023;43(3):495-502. doi:10.1007/s00296-022-05223-z
- 3 Otón T, Sastre C, Carmona L. The journey of the non-radiographic axial spondyloarthritis patient: the perspective of professionals and patients. Clin Rheumatol. 2021;40(2):591-600. doi:10.1007/s10067-020-05269-z

Offenlegungserklärung:

Die Studie wird teilweise durch die Novartis Pharma GmbH unterstützt.

Vergleich prädiktiver Faktoren für das Erreichen einer Remission bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis, Psoriasis Arthritis und rheumatoider Arthritis

Franziska Elena Neinert¹¹², Imke Redeker¹¹², Markus Klücken¹¹², Nils Gildemeister¹¹², Ioana Andreica¹¹², Styliani Tsiami¹¹², David Kiefer¹¹², Barbara Guminski¹¹², Xenofon Baraliakos¹¹², Uta Kiltz¹¹²

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

²Ruhr-Universität, Bochum, Germany

Einleitung:

Das Erreichen von Remission ist ein wichtiges Behandlungsziel für Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen. Ziel dieser Studie war es, prädiktive Faktoren für das Erreichen einer Remission bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA), Psoriasis Arthritis (PsA) und rheumatoider Arthritis (RA) zu identifizieren.

Methoden:

Patienten mit axSpA, PsA und RA und ≥ 2 dokumentierten Visiten im Krankenhausinformationssystem wurden konsekutiv rekrutiert. Patienten- und Krankheitsmerkmale (Klinik, medikamentöse Therapie, Labor und patientenberichtete Endpunkte (PROM) zu Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit wurden prospektiv an einer klinischen Visite erhoben. Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit wurde ebenfalls retrospektiv vom Beginn der Behandlung im Zentrum (Indexvisite) bis zur klinischen Visite dokumentiert. Remission wurde als ASDAS $<1,3$ (axSpA), DAPSA ≤ 4 (PsA) und DAS28 $<2,6$ (RA) definiert. Prädiktive Faktoren für das Erreichen einer Remission wurden mittels Cox Regression identifiziert.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 193 axSpA, 192 PsA und 124 RA Patienten in die Studie eingeschlossen (Tabelle 1). RA Patienten erreichten häufiger und schneller eine Remission mit 97 Patienten (78%; 526 (412) Tagen nach der Indexvisite, gefolgt von PsA mit 113 Patienten (59%; 993 (1278) Tage) und axSpA mit 110 Patienten (57%; 1234 (1366) Tage). Innerhalb aller drei Diagnosegruppen erreichten Patienten auch nach über 5 Jahren Behandlung erstmals das Therapieziel einer Remission (Abb. 1). Als prädiktive Faktoren für das Erreichen einer Remission wurde ein hohes CRP (HR=1.12, 95% CI 1.04,1.22, p=0.003), niedrige PROMs für Krankheitsaktivität (HR=0.60, 95% CI 0.39,0.93, p=0.021), und Funktionsfähigkeit (HR=0.53, 95% CI 0.35,0.80, p=0.003) und das Erhalten der Erstdiagnose in einem rheumatologischen Zentrum (HR=1.66, 95% CI 1.01,2.73, p=0.045) ermittelt.

Schlussfolgerung:

RA Patienten erreichen im Vergleich zu PsA und axSpA Patienten häufiger und schneller das Therapieziel einer Remission. Als prädiktive Faktoren für das Erreichen einer Remission wurde ein hohes CRP, niedrige Krankheitsaktivität, geringe Funktionseinschränkungen, und das Erhalten der Erstdiagnose in einem rheumatologischen Zentrum identifiziert. Da einige Patientin auch nach über 5 Jahren Krankheitsdauer eine Remission erlangen, sollte dies auch bei langjährigem Krankheitsverlauf weiterhin ein Behandlungsziel sein.

Tab. 1: Patientencharakteristika an der Indexvisite

| Patientencharakteristika | axSpA n=193* | PsA n=192* | RA n=124* |
|--|---------------------|-------------------|------------------|
| Alter, Jahre | 40 (13) | 50 (13) | 53 (15) |
| Geschlecht, weiblich | 69 (36%) | 110 (57%) | 92 (74%) |
| Bildung, Universitätsabschluss | 44 (23%) | 29 (15%) | 8 (6.5%) |
| Raucher | 124 (64%) | 126 (66%) | 74 (60%) |
| Überweisung zur Zweitmeinung | 82 (42%) | 69 (36%) | 57 (46%) |
| Symptombdauer, in Jahren | 13 (12) | 7 (10) | 6 (8) |
| CRP mg/dl | 2.0 (2.6) | 1.5 (2.2) | 1.1 (2.1) |
| Strukturschaden, vorhanden | 109 (63%) | 46 (29%) | 40 (34%) |
| Erhöhte Krankheitsaktivität** | 122 (77%) | 48 (55%) | 30 (75%) |
| Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit*** | 84 (59%) | 47 (47%) | 25 (47%) |

*Mittelwert (Standardabweichung)

** ASDAS \geq 2, DAPSA \geq 15 und DAS28 \geq 3,2

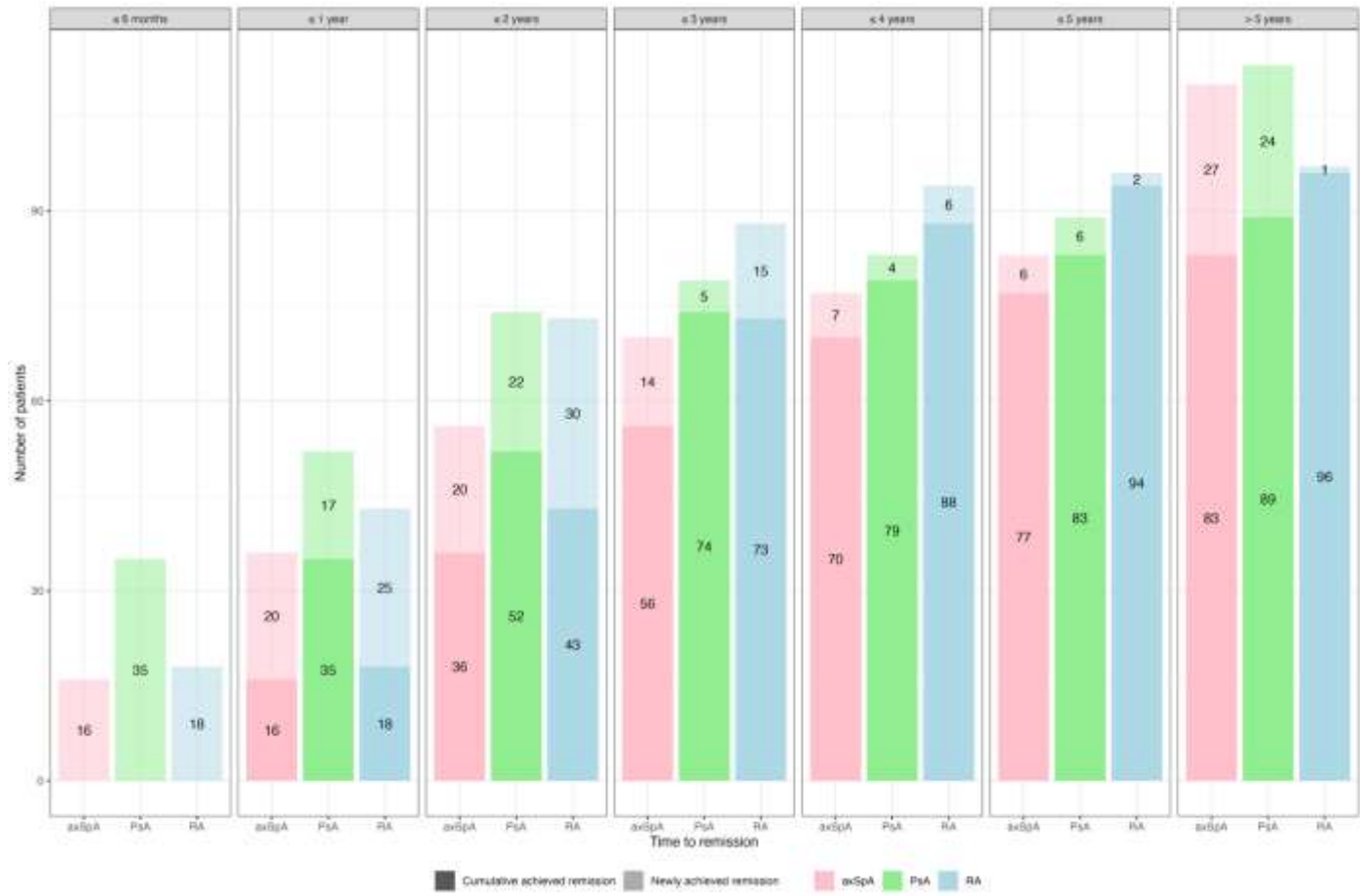
*** BASFI \geq 4 oder FFbH $<$ 70

Tab.2 Cox-Regression

| Charakteristika | Univariabel | | | | | Multivariabel , N = 203 | | |
|---|-------------|-----------------|------------------------|------------------|-------------------------|----------------------------|------------------------|------------------|
| | N | HR ¹ | 95% CI ¹ | p- Wert | q- Wert ² | HR ¹ | 95% CI ¹ | p- Wert |
| Alter, in Jahren | 50 9 | 1.00 | 1.00 , 1.01 | 0.39 | 0.52 | 0.9 9 | 0.98 , 1.01 | 0.25 |
| Geschlecht, weiblich | 50 9 | 1.00 | 0.80 , 1.25 | 0.98 | 0.98 | 0.8 2 | 0.53 , 1.25 | 0.35 |
| Bildung, Universitäts- abschluss | 50 8 | 1.08 | 0.80 , 1.46 | 0.62 | 0.67 | 1.5 0 | 0.83 , 2.74 | 0.18 |
| Raucher | 50 9 | 0.86 | 0.68 , 1.08 | 0.18 | 0.28 | 0.9 4 | 0.62 , 1.41 | 0.75 |
| Erstdiagnose (vs Überweisung zur Zweitmeinung) | 50 9 | 1.39 2 | 1.11 , 1.75 | 0.004 | 0.008 | 1.6 6 | 1.01 , 2.73 | 0.045 |
| Strukturschaden | 45 1 | 0.83 | 0.65 , 1.05 | 0.13 | 0.22 | 0.9 2 | 0.61 , 1.40 | 0.70 |
| Erhöhte Krankheitsaktivität | 28 6 | 0.62 | 0.45 , 0.85 | 0.003 | 0.007 | 0.6 0 | 0.39 , 0.93 | 0.021 |
| Einschränkung der körperlichen Funktionsfähigkeit | 29 7 | 0.55 | 0.41 , 0.74 | <0.001 | <0.001 | 0.5 3 | 0.35 , 0.80 | 0.003 |
| Symptombdauer, in Jahren | 50 2 | 0.98 | 0.97 , 0.99 | 0.001 | 0.004 | 1.0 1 | 0.99 , 1.03 | 0.21 |
| CRP (mg/dl) | 42 8 | 1.02 | 0.97 , 1.08 | 0.46 | 0.55 | 1.1 2 | 1.04 , 1.22 | 0.003 |
| Diagnose (vs axSpA) | 50 9 | | | | | | | |
| PsA | | 1.58 | 1.21 , 2.05 | <0.001 | 0.003 | 2.3 8 | 1.42 , 3.99 | <0.001 |
| RA | | 2.45 | 1.84 , 3.25 | <0.001 | <0.001 | 4.2 6 | 2.22 , 8.19 | <0.001 |

¹HR = Hazard Ratio, CI = Confidence Interval²False discovery rate correction for multiple testing

Abb. 1 Erstmaliges Erreichen einer Remission



SpA.21

Auswirkungen von Bimekizumab auf entzündliche und strukturelle MRT-Läsionen in den Iliosakralgelenken bei Patient:innen mit axialer Spondyloarthritis: 52-Wochen-Ergebnisse und post hoc-Analysen aus den Phase-III-Studien BE MOBILE 1 und 2

Walter P. Maksymowych¹, Sofia Ramiro^{2,3}, Denis Poddubnyy^{4,5}, Xenofon Baraliakos⁶, Robert G. Lambert⁷, Ute Massow⁸, Carmen Fleurinck⁹, Tom Vaux¹⁰, Chetan Prajapati¹⁰, Alexander Marten⁸, Natasha de Peyrecave⁹, Mikkel Østergaard^{11,12}

¹University of Alberta, Department of Medicine, Edmonton, Alberta, Canada

²Leiden University Medical Center, Department of Rheumatology, Leiden, Niederlande

³Zuyderland Medical Center, Heerlen, Niederlande

⁴Charité – Universitätsmedizin Berlin, Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Berlin, Germany

⁵German Rheumatism Research Centre, Department of Epidemiology, Berlin, Germany

⁶Ruhr-University Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Germany

⁷University of Alberta, Department of Radiology & Diagnostic Imaging, Edmonton, Alberta, Canada

⁸UCB Pharma, Monheim am Rhein, Germany

⁹UCB Pharma, Brüssel, Belgium

¹⁰UCB Pharma, Slough, Vereinigtes Königreich

¹¹Department of Clinical Medicine, University of Copenhagen, Kopenhagen, Denmark

¹²Copenhagen Center for Arthritis Research, Center for Rheumatology, Rigshospitalet, Glostrup, Denmark

Introduction:

In BE MOBILE 1 und 2 zeigte Bimekizumab (BKZ) rasche Verbesserungen der Wirksamkeitsparameter, die bis zur 52. Woche anhielten und für beide Formen axialer Spondyloarthritis (axSpA; nicht-röntgenologische [nr]-axSpA und röntgenologische [r]-axSpA^{1,2}) konsistent waren.³

Methods:

Die Patient:innen wurden randomisiert (1:1 und 2:1, in BE MOBILE 1 bzw. 2,) einer Behandlung mit BKZ 160mg alle 4 Wochen (Q4W) oder Placebo (PBO) zugewiesen. Ab der 16. Woche (W16) erhielten alle Patient:innen BKZ.⁴ Der SPARCC und der SPARCC SIJ Structural Score (SSS) wurden bei den Patient:innen in den MRT-Substudien zur Baseline/W16/W52 ermittelt. Entzündliche und strukturelle Läsionen wurden unabhängig voneinander bewertet, wobei die strukturellen Läsionen post hoc analysiert wurden.

Results:

60% (152/254) der nr-axSpA-Patient:innen und 42% (139/332) der r-axSpA-Patient:innen nahmen an den MRT-Substudien teil. Bei allen nr-axSpA-Patient:innen der Substudie und bei 99% der r-axSpA-Patient:innen lagen zur Baseline SPARCC-Werte vor. Bei 76% bzw. 78% der Patient:innen lagen zu allen Zeitpunkten valide Bewertungen vor.

Die mittleren SPARCC-Entzündungs-Scores waren zwischen BKZ- und PBO-randomisierten Patient:innen zur Baseline vergleichbar (**Abb. 1**). Die in W16 beobachtete Verringerung der mittleren absoluten SPARCC-Entzündungs-Scores blieb bei den kontinuierlichen BKZ-Patient:innen bis W52 erhalten. Diejenigen, die in W16 von PBO wechselten, erreichten in W52 eine ähnliche Verbesserung wie die kontinuierlichen BKZ-Patient:innen (**Abb. 1**).

Für den SPARCC-SSS lagen bei 97% der nr-axSpA-Patient:innen und bei allen r-axSpA-Patient:innen in den Substudien Baseline-Bewertungen vor. Für 84% bzw. 83% lagen zu allen Zeitpunkten valide SPARCC-SSS-Bewertungen vor. Eine Verringerung des SPARCC-SSS für Erosionen und eine Erhöhung des Backfill/Fett-Wertes gegenüber dem Ausgangswert wurde mit BKZ im Vergleich zu PBO in W16, mit weiteren Verringerungen bzw. Erhöhungen bis Wk52 bei Patient:innen beobachtet, die kontinuierlich BKZ erhielten. Ähnliche Veränderungen wurden bei Patient:innen beobachtet, die von PBO wechselten (**Abb. 2**). Nach der Behandlung mit BKZ wurde bei nr-axSpA-Patient:innen bis W52 keine Veränderung des SPARCC-SSS für Ankylose beobachtet (**Abb. 2**).

Conclusion:

Die Ergebnisse zeigten die Auswirkungen von BKZ auf die ISG-Entzündung und strukturelle Läsionen bei axSpA bis W52. Die BKZ-Behandlung führte über 52 Wochen zu einer deutlichen Verbesserung der Entzündung im MRT, zu verringerten Erosionen und zu einer Zunahme von Backfill/Fett im ISG bei Patient:innen mit nr-/r-axSpA, was auf eine Gewebereparatur hindeutet.

References:

1. Boel A. Ann Rheum Dis 2019;78:1545–9
2. van der Heijde D. Ann Rheum Dis 2023; ard-2023-225185
3. Baraliakos X. Ann Rheum Dis 2023; ard-2023-224803
4. van der Heijde D. Ann Rheum Dis 2023;82(4):515–26

Disclosure Statement:

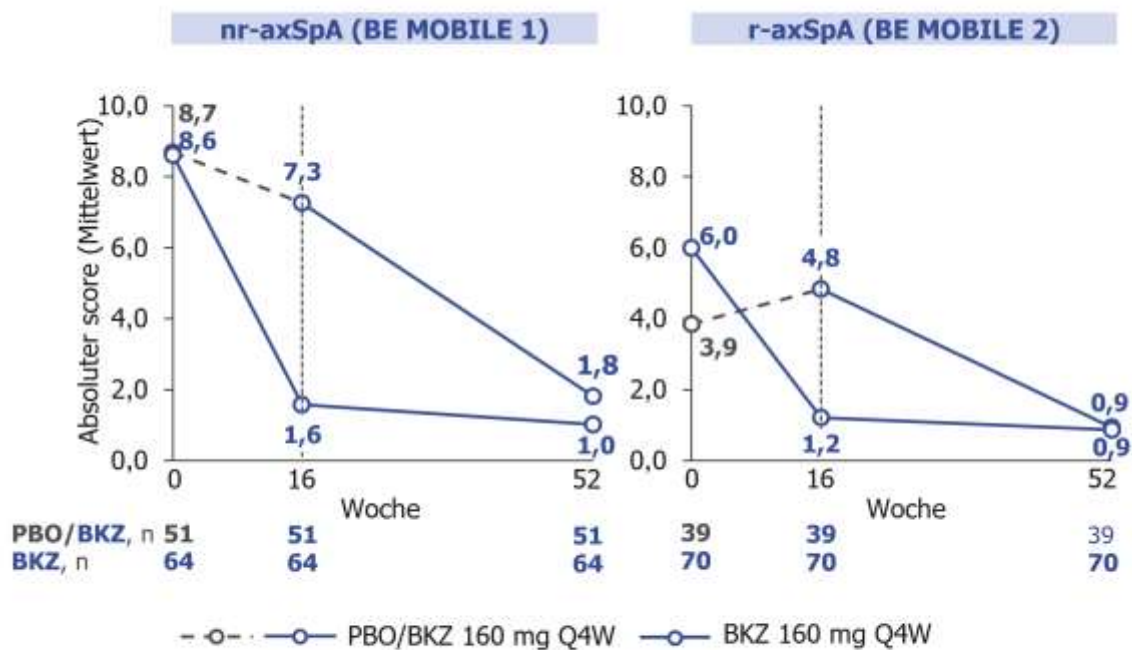
Finanzierung durch UCB Pharma. Redaktionelle Unterstützung durch Costello Medical und finanziert durch UCB Pharma.

Offenlegungen:

WPM: Honorar-/Beratungsgebühren von AbbVie, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Forschungsstipendien von AbbVie, Galapagos, Pfizer und UCB Pharma; Weiterbildungsstipendien von AbbVie, Janssen, Novartis und Pfizer; Chief Medical Officer für CARE ARTHRITIS; **SR:** Stipendien von AbbVie, Galapagos, MSD, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Beratungsgebühren von AbbVie, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, Novartis, Pfizer, Sanofi und UCB Pharma; **DP:** Referent für AbbVie, BMS, Eli Lilly, MSD, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Berater für AbbVie, Biocad, Eli Lilly, Gilead, GSK, MSD, MoonLake, Novartis, Pfizer, Samsung Bioepis und UCB Pharma; Stipendien/Forschungsunterstützung von AbbVie, Eli Lilly, MSD, Novartis und Pfizer; **XB:** Referenten-Büro von AbbVie, BMS, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, MSD, Novartis, Pfizer und UCB

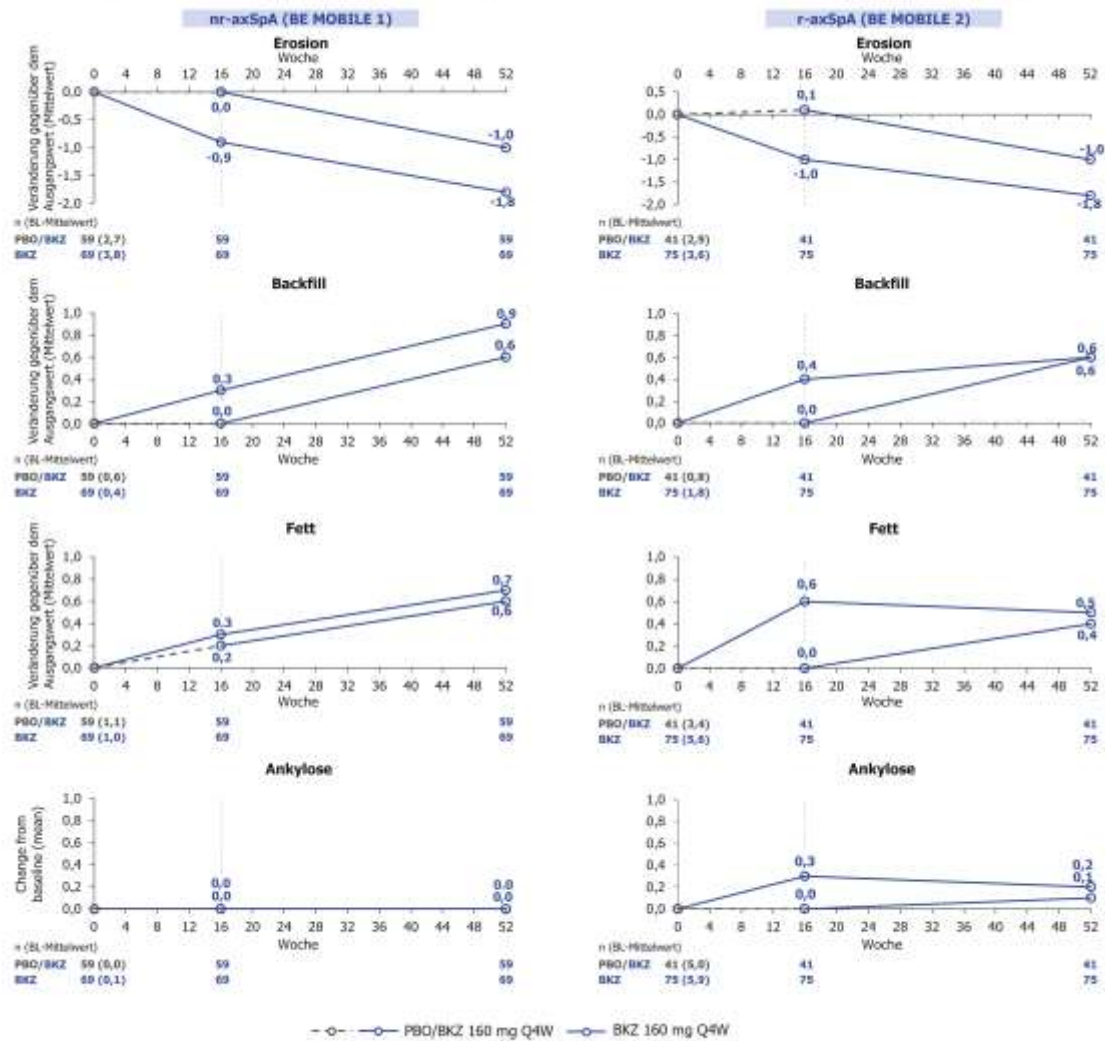
Pharma; vergütete Lehrkraft für AbbVie, BMS, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, MSD, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Berater für AbbVie, BMS, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Stipendien/Forschungsunterstützung von Novartis und UCB Pharma; **RGL**: Berater für CARE Arthritis and Image Analysis Group; **UM, AM, NdP**: Mitarbeiter:innen von UCB Pharma; **CF, TV**: Mitarbeiterin und Anteilseignerin von UCB Pharma; **CP**: Mitarbeiter von Veramed LTD; **MO**: Forschungsstipendien von Abbott, Pfizer und Centocor; Beratungsgebühren von Abbott, Pfizer, Merck, Roche und UCB Pharma; Referenten-Büro für Abbott, BMS, Merck, Mundipharma, Pfizer und UCB Pharma.

Abbildung 1. Mittlere MRT SPARCC-SIJ-Entzündungs-Scores bis Woche 52 [OC]



Randomisiertes Setting. Umfasst nur Patient:innen in den MRT-Substudien mit validen SPARCC-SIJ-Bewertungen zur Baseline, W16 und W52. Die SPARCC-SIJ-Scores reichen von 0–72, wobei niedrigere Scores auf eine geringere Entzündung hinweisen. BKZ: Bimekizumab; nr-axSpA: nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis; OC (Observed Case): beobachteter Fall; PBO: Placebo; Q4W: alle 4 Wochen; r-axSpA: röntgenologische Spondyloarthritis; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SIJ (sacroiliac joints): Iliosakralgelenke.

Abbildung 2. Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei strukturellen Läsionen bis Woche 52 [OC]



Randomisiertes Setting. Umfasst nur Patient:innen in den MRT-Substudien mit gültigen SPARCC-SSS-Bewertungen zur Baseline, W16 und W52. BKZ: Bimekizumab; BL: Baseline; nr-axSpA: nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis; OC (Observed Case): beobachteter Fall; PBO: Placebo; Q4W: alle 4 Wochen; r-axSpA: röntgenologische axiale Spondyloarthritis; SD: Iliosakralgelenke; SPARCC: Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; SSS: SIJ Structural Score.

Efficacy, Safety and Radiographic Outcomes from the Phase 3 SELECT-AXIS 2 Study of Upadacitinib in Patients with Active Ankylosing Spondylitis and an Inadequate Response to Biologic DMARD Therapy: 2-Year Data

Xenofon Baraliakos¹, Désirée van der Heijde², Joachim Sieper³, Robert D. Inman⁴, Hideto Kameda⁵, Walter P. Maksymowych⁶, Anna Shmagel⁷, Ivan Lagunes-Galindo⁷, Xianwei Bu⁷, Peter Wung⁷, Atul Deodhar⁸

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

²Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Niederlande

³Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

⁴Schroeder Arthritis Institute, University Health Network and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada

⁵Internal Medicine, Toho University, Tokyo, Japan

⁶Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

⁷AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, United States

⁸Division of Arthritis & Rheumatic Diseases, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, United States

Einleitung:

Upadacitinib (UPA) has shown efficacy and an acceptable safety profile in patients (pts) with AS (r-axSpA) in the SELECT-AXIS studies through 1 year.^{1,2}

Objectives: To assess the 2-year efficacy and safety following treatment with UPA 15 mg once daily (QD).

Methoden:

In the SELECT-AXIS 2 AS bDMARD-IR study pts could enter a long-term extension and receive open-label UPA 15 mg QD after the 14-week (wk) placebo (PBO)-controlled period. Efficacy was evaluated over 104wks and included disease activity, total back pain, body function and quality of life. Imaging outcomes included MRI inflammation (SPARCC) and radiographic progression (mSASSS)^{1,2}. Safety was assessed and adverse events (TEAEs) are presented as exposure-adjusted event rates (events/100 patient-years [E/100 PY]).

Ergebnisse:

Of 420 randomized pts (continuous UPA: n=211; PBO to UPA: n=209), 331 (78.8%) completed 104wks of treatment (n=163 and n=168, respectively). Response rates were maintained or improved from wk14 to wk104 in the continuous UPA group and in the PBO to UPA group and were for ASAS40 (AO-NRI; 64.9% and 61.7%, respectively), ASAS PR (34.1% and 37.8%), ASDAS LDA (55.9% and 55.0%), and ASDAS ID (29.9% and 34.4%) (**Fig. 1**). Mean change from BL was similar for ASDAS (-2.08 vs -2.04, respectively), total back pain (-4.86 vs -4.60), BASFI (-3.77 vs -3.73), and ASAS HI (-4.95 vs -4.55). Change from BL in MRI SPARCC spine scores were -3.80 (BL mean: 9.97) and -4.55 (BL: 7.71) in the continuous UPA and PBO to UPA group, respectively; SI joints scores were -3.11 (BL: 5.98) and -3.96 (BL: 5.91). Most pts showed no radiographic progression (mean change from BL in mSASSS <2 continuous UPA: 94.9%; PBO to UPA: 93.8%) with mSASSS scores of 0.12 for continuous UPA and 0.20 PBO to UPA. Rates of MACE, VTE and malignancy (excluding non-melanoma skin cancer) occurred at 0.3 E/100 PY¹ (**Figure 2**).

Schlussfolgerung:

Efficacy was maintained or improved with UPA 15 mg to wk104 in bDMARD-IR pts with active AS. Inflammatory activity on MRI and rates of radiographic progression were low in both groups. UPA 15 mg was generally well tolerated, with no new safety signals identified.

Quellenangaben:

1. Baraliakos X et al. *Arthritis Res Ther.* 2023;25:172. 2. van der Heijde D et al. *Ann Rheum Dis.* 2022;81:1515–23.

Offenlegungserklärung:

Xenofon Baraliakos has received grant/research support from AbbVie and Novartis; consulting fees from AbbVie, BMS, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma; speakers' bureau fees from AbbVie, BMS, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma; and is an editorial board member of the *Annals of Rheumatic Diseases*, the ASAS President, and the EULAR President-elect.

Désirée van der Heijde has received consulting fees from AbbVie, ArgenX, Bayer, BMS, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Takeda, and UCB Pharma; is an editorial board member of the *Journal of Rheumatology* and *RMD Open*, an associate editor for the *Annals of Rheumatic Diseases*, and an advisor for the Assessment of Axial Spondyloarthritis International Society; and is the director of Imaging Rheumatology BV.

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 grant/research support from AbbVie, Asahi-Kasei, Boehringer Ingelheim, Eisai, Mitsubishi-Tanabe, and Taisho; consulting fees from AbbVie, Janssen, Lilly, Novartis, Sanofi, and

UCB; speakers' bureau fees from AbbVie, Asahi-Kasei, Eisai, Janssen, Lilly, Mitsubishi-Tanabe, and UCB; and is the president of the Japan Spondyloarthritis Society.

Walter Maksymowych has received grant/research support from AbbVie, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma; consulting fees, speakers' fees, and/or honoraria fees from AbbVie, BMS, Celgene, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Medscape, Novartis, Peervoice, Pfizer, and UCB Pharma; is Chief Medical Officer of CARE Arthritis Limited; and has received royalties or licences from Augurex for the 14-3-3eta diagnostic biomarker.

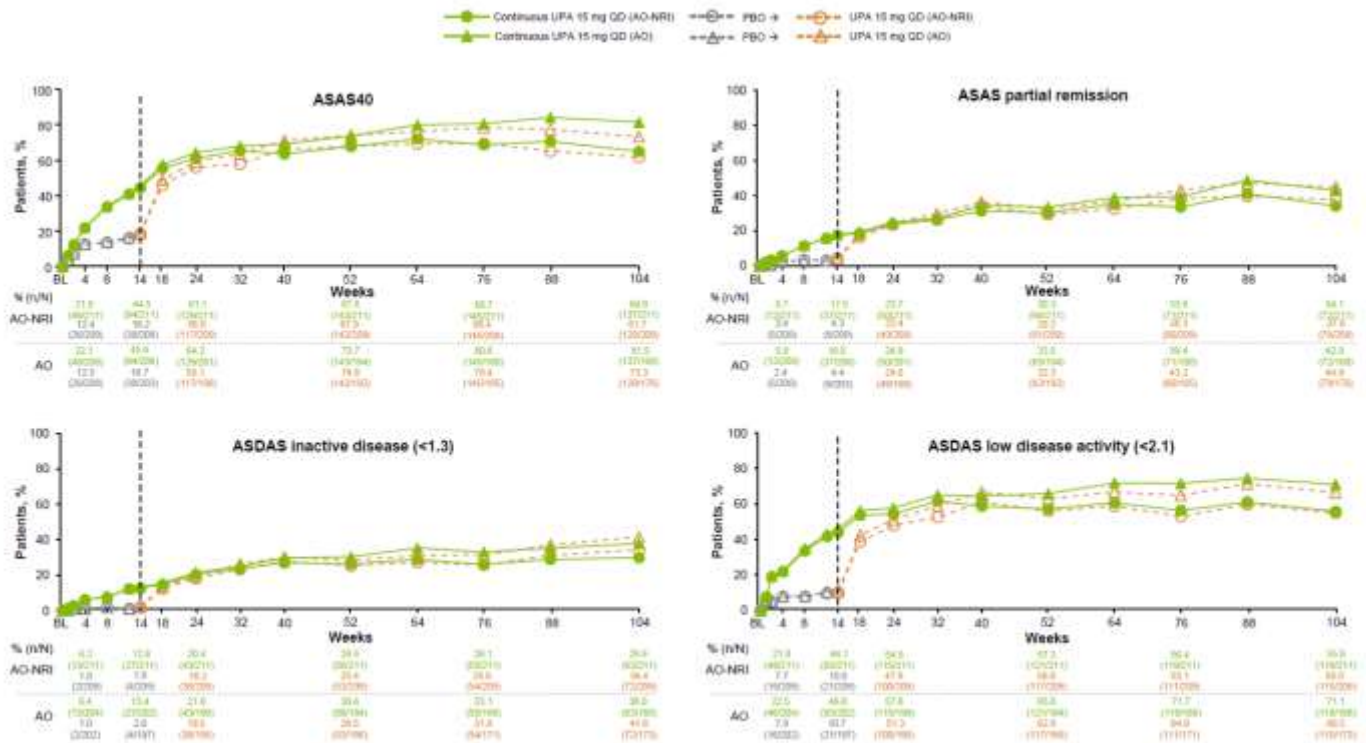
Anna Shmagel, Ivan Lagunes-Galindo, Xianwei Bu, and Peter Wung are employees of AbbVie and may own stock or options.

Atul Deodhar has received grant/research support from AbbVie, BMS, Celgene, Lilly, MoonLake, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma; and honoraria or consultation fees from AbbVie, BMS, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma.

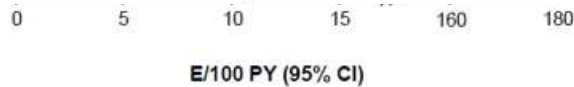
AbbVie and the authors thank the participants, study sites, and study investigators who are participating in this study. AbbVie funded this study and contributed to its design, research, analysis, data collection, interpretation of data, and the review and approval of this abstract. All authors had access to relevant data and participated in the drafting, review, and approval of this abstract. 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.

This abstract was previously submitted to EULAR 2024, where it is currently under consideration.

Figure 1. Efficacy over 104 weeks (AO and AO-NRI)



Patients initially randomized to receive double-blind PBO switched to open-label UPA at week 14.



In AO-NRI analysis, all observed data are used in the analysis and missing data are imputed as non-responders

AO, as observed; AO-NRI, AO with non-responder imputation for missing data; PBO, placebo; QD, once daily; UPA, upadacitinib; W, week

^aThe most common SAEs were COVID-19 pneumonia (10 events) and COVID-19 (four events). ^bOne patient died due to polytrauma. ^cExcluding TB and herpes zoster. ^dMost hepatic disorder events were non-serious liver enzyme elevations. ^eOne serious event of herpes zoster. ^fDefined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism, and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke.

^gIncluded deep vein thrombosis and pulmonary embolism (fatal and non-fatal).

AE, adverse event; CI, confidence interval; E, event; GI, gastrointestinal; NMSC, non-melanoma skin cancer; PY, patient-years; QD, once daily; SAE, serious AE; TB, tuberculosis; UPA, upadacitinib

Langzeitwirkung von Guselkumab auf Biomarker der Entzündung und des kardiovaskulären Risikos bei bionativen Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) und hoher systemischer Entzündungslast: Post-hoc-Analyse einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Studie (DISCOVER-2)

Arthur Kavanaugh¹, Enrique R. Soriano², Jan Dutz³, Carlo Selmi⁴, Emmanouil Rampakakis^{5,6}, Natalie J. Shiff^{7,8}, Francois Nantel⁹, Laura C. Coates¹⁰

¹University of California San Diego, Center for Innovative Therapy, Division of Rheumatology, Allergy and Immunology, San Diego, CA, United States

²Hospital Italiano de Buenos Aires, and University de Buenos Aires, Rheumatology Section, Internal Medicine Services, Buenos Aires, Argentina

³Vancouver General Hospital, Department of Dermatology and Skin Science, Vancouver, BC, Canada

⁴Humanitas Research Hospital and Humanitas University, Rheumatology and Clinical Immunology, Milan, Italy

⁵McGill University, Department of Pediatrics, Montreal, QC, Canada

⁶JSS Medical Research, Scientific Affairs, Montreal, QC, Canada

⁷Janssen Scientific Affairs, LLC, Horsham, PA, United States

⁸University of Saskatchewan, Community Health and Epidemiology, Saskatoon, SK, Canada

⁹Nantel Medsci Consult, Montreal, QC, Canada

¹⁰University of Oxford, Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Sciences, Oxford, Vereinigtes Königreich

Einleitung:

PsA geht mit erhöhtem Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen einher; wahrscheinlich führt die chronische Entzündung zur einer beschleunigten Atherosklerose.¹ Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis (NLR) und hochsensitives CRP (hsCRP) sind Biomarker für systemische Entzündung und dienen als Marker für kardiovaskuläres Risiko. Guselkumab, ein IL-23p19-Inhibitor, ist bei der Behandlung der PsA wirksam und hat ein günstiges Sicherheitsprofil.^{2,3} Diese Analyse untersucht Auswirkungen von Guselkumab auf NLR und hsCRP als Marker für das kardiovaskuläre Risiko in Patientenuntergruppen mit PsA und hoher systemischer Entzündungslast.

Methoden:

DISCOVER-2 randomisierte (1:1:1) bionative Erwachsene mit aktiver PsA (≥ 5 geschwollene, ≥ 5 druckschmerzhafte Gelenke, $\text{hsCRP} \geq 0,6$ mg/dl) auf Guselkumab 100mg alle 4 Wochen (Q4W), Guselkumab 100mg bei W0, W4, Q8W oder Placebo mit Übergang zu Guselkumab 100mg Q4W bei W24 (PBO \rightarrow GUS). Die hier analysierten Kohorten hatten anfangs $\text{NLR} > 2,5$ (hohe NLR) oder $\text{hsCRP} > 10$ mg/L (hohes hsCRP).^{4,5} NLR- und hsCRP-Veränderungen bis W24 wurden mit gemischten

Modellen für wiederholte Messungen bewertet, bereinigt um NLR bzw. hsCRP sowie die Verwendung von konventionellen DMARDs, Kortikosteroiden und NSAIDs zu Baseline. Systolischer (SBP) und diastolischer (DBP) Blutdruck sowie Body-Mass-Index (BMI) bis W100 wurden deskriptiv bewertet.

Ergebnisse:

Die Kohorten mit hohen NLR- und hsCRP-Werten umfassten 445 bzw. 393 Patienten; 60% jeder Kohorte erfüllten auch die Kriterien für die jeweils andere Kohorte. Die Baseline-Merkmale (außer NLR/hsCRP) waren sowohl zwischen den Kohorten als auch zwischen den randomisierten Behandlungsgruppen konsistent (Tabelle). Nach Bereinigung (s.o.) zeigten mit Guselkumab behandelte Patienten bereits ab W4 bis zur W24 eine signifikant stärkere Senkung von NLR (Abbildung 1) und hsCRP (Abbildung 2) gegenüber Placebo, wobei Placebo→Guselkumab ab Crossover schnell konvergierte. Die verringerten NLR- und hsCRP-Werte ($p < 0,0001$ gegenüber Baseline) blieben über 2 Jahre Guselkumab-Behandlung erhalten.

In beiden Kohorten blieben durchschnittliche BMI, SBP und DBP unabhängig vom Guselkumab-Dosierungsschema über zwei Jahre Guselkumab-Behandlung stabil (Daten nicht gezeigt).

Schlussfolgerung:

In diesen Kohorten bionativer PsA-Patienten mit hohen Entzündungsmarkern und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko führte Guselkumab zu einer raschen und anhaltenden Senkung von NLR und hsCRP. Die traditionellen kardiovaskulären Risikofaktoren blieben über 2 Jahre stabil. Diese Ergebnisse unterstreichen den potenziellen positiven Effekt von Guselkumab auf die systemische Entzündung und das Herz-Kreislauf-Risiko und belegen ein günstiges Sicherheitsprofil von Guselkumab bei Patienten mit PsA und hoher systemischer Entzündungslast.

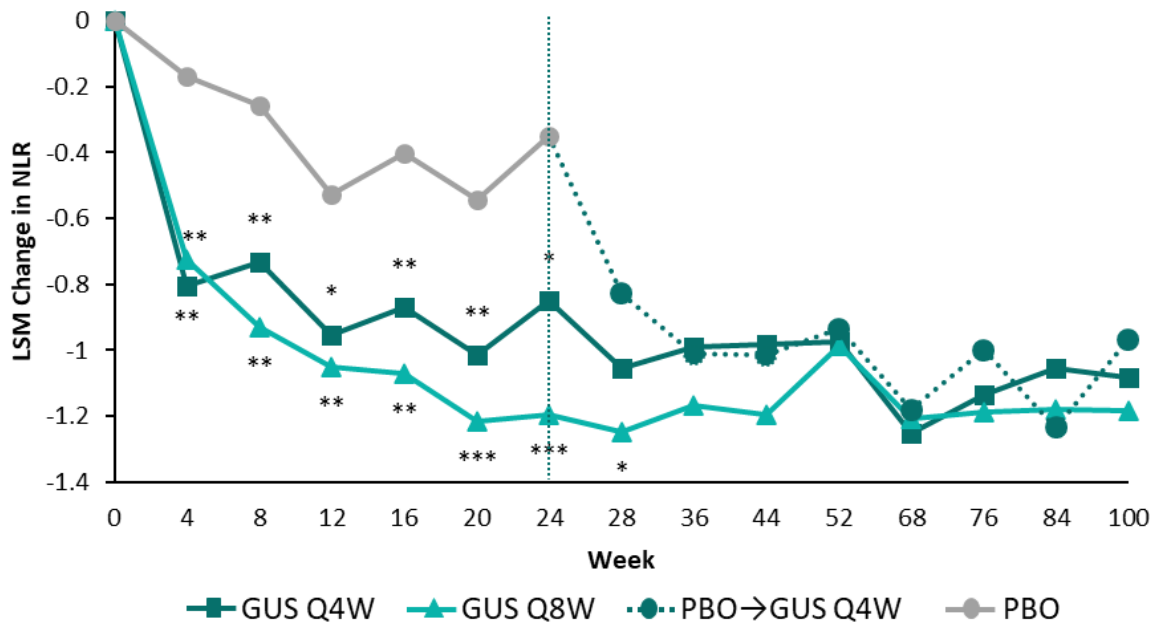
Quellenangaben:

- 1 Zheng Z. Front Cardiovasc Med. 2022 Apr 6;9:83543
- 2 Deodhar A. Lancet. 2020 Apr 4; 395:1115
- 3 Mease PJ. Lancet. 2020 Apr 4; 395:1126
- 4 Qiao S. Ther Clin Risk Manag. 2020; 16: 437
- 5 Merola JF. Rheumatol Ther. 2022 Jun;9:935

| Parameter | High NLR Cohort | | | High hsCRP Cohort | | |
|----------------------------|--------------------|--------------------|----------------|--------------------|--------------------|----------------|
| | GUS Q4W (N=144) | GUS Q8W (N=147) | PBO (N=154) | GUS Q4W (N=129) | GUS Q8W (N=135) | PBO (N=129) |
| Age (years) | 46.6 (11.6) | 44.2 (12.5) | 45.2 (12.2) | 45.8 (12.0) | 44.3 (12.0) | 44.4 (11.5) |
| Male sex, n (%) | 91 (63.2) | 87 (59.2) | 81 (52.6) | 91 (70.5) | 71 (52.6) | 72 (55.8) |
| PsA duration (years) | 5.9 (5.7) | 5.1 (5.4) | 6.2 (6.1) | 6.1 (6.3) | 5.7 (6.1) | 5.6 (5.1) |
| csDMARD use, n (%) | 109 (75.7) | 102 (69.4) | 112 (72.7) | 92 (71.3) | 94 (69.6) | 87 (67.4) |
| Corticosteroid use, n (%) | 31 (21.5) | 30 (20.4) | 39 (25.3) | 24 (18.6) | 32 (23.7) | 26 (20.2) |
| NSAID use, n (%) | 106 (73.6) | 96 (65.3) | 102 (66.2) | 95 (73.6) | 98 (72.6) | 89 (69.0) |
| NLR | 4.1 (1.9) | 4.1 (1.6) | 4.2 (2.1) | 3.5 (2.2) | 3.4 (1.8) | 3.6 (2.2) |
| >2.5 | Def | Def | Def | 82 (63.6) | 89 (65.9) | 90 (69.8) |
| hsCRP (mg/L) | 19.7 (23.1) | 22.0 (23.4) | 25.5 (30.1) | 29.3 (25.8) | 32.5 (26.3) | 35.9 (29.9) |
| >10 mg/L, n (%) | 82 (56.9) | 89 (60.5) | 90 (58.4) | Def | Def | Def |
| BMI (kg/m ²) | 28.4 (5.9) | 28.2 (6.0) | 28.1 (6.1) | 28.8 (6.4) | 28.8 (6.8) | 28.3 (6.0) |
| SBP (mmHg) | 125.8 (9.9) | 125.6 (11.8) | 126.3 (10.1) | 126.9 (9.8) | 126.0 (11.4) | 126.3 (10.5) |
| DBP (mmHg) | 78.8 (7.0) | 78.6 (7.3) | 79.6 (6.7) | 80.1 (6.6) | 78.7 (6.8) | 79.3 (6.8) |
| DAPSA score | 51.6 (22.1) | 47.5 (19.6) | 49.9 (20.6) | 52.7 (23.1) | 49.9 (19.6) | 50.8 (19.5) |
| SJC (0-66) | 13.7 (8.4) | 12.1 (7.5) | 12.5 (7.4) | 13.7 (9.2) | 12.4 (6.7) | 12.2 (7.5) |
| TJC (0-68) | 23.3 (13.8) | 20.2 (11.7) | 22.0 (14.0) | 23.1 (14.0) | 20.8 (12.0) | 21.6 (12.5) |
| Pain (VAS, 0-100) | 62.4 (19.7) | 64.1 (20.2) | 63.6 (17.3) | 64.0 (18.8) | 66.4 (18.9) | 65.8 (17.6) |
| PtGA (VAS, 0-100) | 66.9 (20.2) | 69.8 (20.6) | 69.0 (18.4) | 70.7 (17.7) | 71.5 (20.0) | 71.3 (18.6) |
| HAQ-DI (0-3) | 1.3 (0.5) | 1.3 (0.6) | 1.3 (0.5) | 1.4 (0.5) | 1.5 (0.6) | 1.3 (0.6) |
| PhGA (VAS, 0-100) | 66.2 (15.8) | 66.1 (16.0) | 67.1 (16.0) | 69.2 (14.9) | 69.1 (15.0) | 67.4 (15.9) |
| % BSA affected by PsO | 19.4 (20.9) | 19.2 (22.8) | 19.6 (21.9) | 19.5 (20.4) | 16.5 (20.7) | 20.2 (22.7) |
| PASI score (0-72) | 11.4 (12.5) | 11.0 (13.1) | 10.4 (11.0) | 12.5 (13.2) | 9.7 (12.1) | 11.4 (11.6) |
| Pts with enthesitis, n (%) | 104 (72.2) | 94 (63.9) | 111 (72.1) | 101 (78.3) | 90 (66.7) | 90 (69.8) |
| LEI score (1-6) | 3.0 (1.7) | 2.7 (1.6) | 2.9 (1.6) | 2.9 (1.7) | 2.6 (1.4) | 2.8 (1.5) |
| Pts with Dactylitis, n (%) | 74 (51.4) | 67 (45.6) | 70 (45.5) | 74 (57.4) | 63 (46.7) | 57 (44.2) |
| DSS (1-60) | 8.6 (10.2) | 7.7 (9.2) | 8.6 (9.9) | 8.2 (9.6) | 8.4 (10.0) | 8.5 (10.3) |

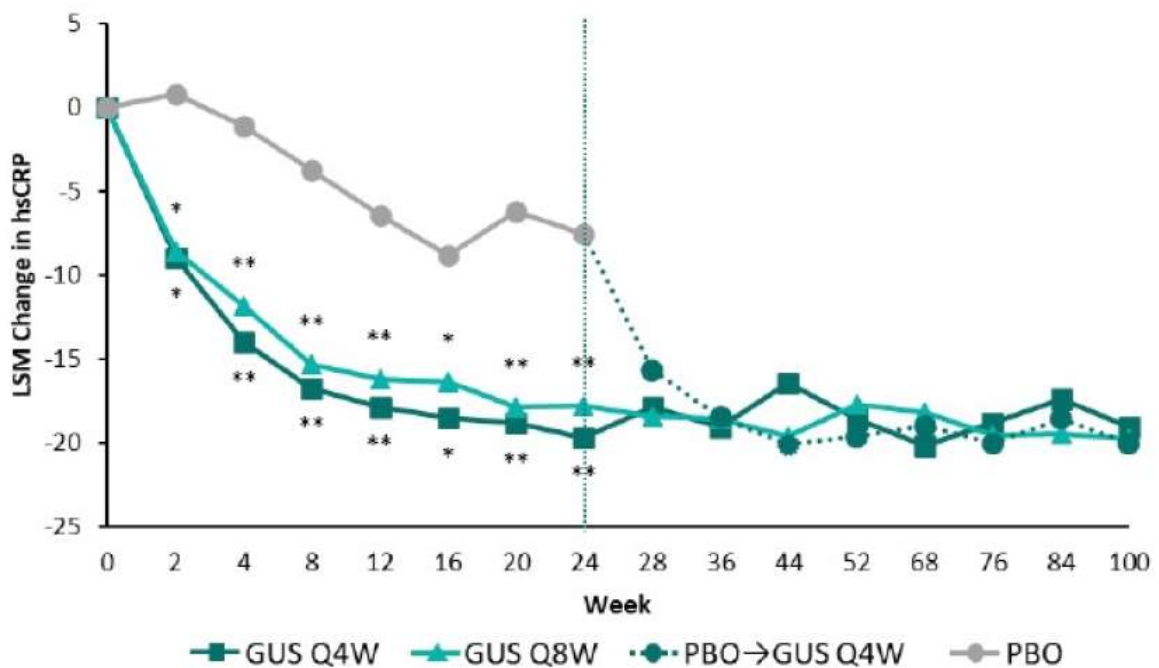
Tabelle: Baseline-Charakteristika der Kohorten mit hohem NLR- und hohem hsCRP-Wert in DISCOVER-2. Die Daten sind aufgeführt als Mittelwert (Standardabweichung).

BMI, Body Mass Index; BSA, Body Surface Area; csDMARD: conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; DAPSA: Disease Activity in Psoriatic Arthritis; DBP: Diastolic blood pressure; Def: By definition; DSS: Dactylitis severity score; HAQ-DI: Health assessment questionnaire-disability index; hsCRP: High-sensitivity C-reactive protein; LEI: Leeds enthesitis index; NLR: Neutrophil-to-lymphocyte ratio; NSAID: Non-steroidal anti-inflammatory drug; PASI: Psoriasis Area and Severity Index; PhGA: Physician global assessment; PtGA: Patient global assessment (joint and skin); SBP: Systolic blood pressure; SJC: Swollen joint count; TJC: Tender joint count.



*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.0001 for GUS Q4W/Q8W vs. PBO

Abbildung 1. Veränderungen des kleinsten quadratischen Mittelwerts (Least Square Mean, LSM) von Baseline bis W24 der NLR; Kohorte mit hoher NLR (Neutrophil-to-lymphocyte ratio)



*p<0.001, **p<0.0001 for GUS Q4W/Q8W vs. PBO

Abbildung 2. Veränderungen des kleinsten quadratischen Mittelwerts (Least Square Mean, LSM) von Baseline (W0) bis W24 beim hsCRP; Kohorte mit hohem hsCRP (high-sensitivity C-reactive Protein)

Offenlegungserklärung:

AK: Beratungshonorare von AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Merck, Novartis, Pfizer und UCB.

ERS: Beratungshonorare von AbbVie, Janssen, Novartis und Roche; Forschungsmittel von AbbVie, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche und UCB; Referentenhonorare von AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Roche und UCB.

JD: Referentenhonorare von AbbVie, Amgen, Bausch, Bristol Myers Squibb, Janssen, Leo, Novartis, Pfizer und Sanofi; Beraterhonorare von Boehringer Ingelheim, Clinical research Corbus, Eli Lilly und Solius.

CS: Forschungsmittel von AbbVie, Amgen, Pfizer; Referentenhonorare von AbbVie, Alfa-Wassermann, Amgen, Biogen, Eli Lilly, EUSA Pharma, Galapagos, Janssen, Novartis und SOBI

ER: Beraterhonorare von Janssen; Mitarbeiter von JSS Medical Research, Inc.

NJS: Mitarbeiter von Janssen Scientific Affairs, LLC; Aktieninhaber von Johnson & Johnson, AbbVie und Gilead; Gehaltsunterstützung von Childhood Arthritis und Rheumatology Research Alliance; Aktieninhaber von AbbVie, Gilead, Iovance, Johnson & Johnson, Novo-Nordisc und Pfizer.

NF: Berater von Janssen; Aktieninhaber von Johnson & Johnson.

FL: Mitarbeiter von Immunology Global Medical Affairs, Janssen Pharmaceutical Companies; Aktieninhaber von Johnson & Johnson.

LCC: Forschungsmittel von AbbVie, Amgen, Celgene, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB; Beraterhonorare von AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Gilead, Galapagos, Janssen, Moonlake, Novartis, Pfizer und UCB; Referentenhonorare von AbbVie, Amgen, Biogen, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Medac, Novartis, Pfizer und UCB.

SpA.24

Bei Patient:innen mit aktiver Psoriasis-Arthritis wurde nach Bimekizumab-Behandlung ein rasches Ansprechen von Gelenken und Haut beobachtet: Gepoolte Analyse von zwei Phase-III-Studien

Frank Behrens¹, Laura C. Coates^{2,3}, Peter Nash⁴, Alice B. Gottlieb⁵, Barbara Ink⁶, Rajan Bajracharya⁶, Jason Coarse⁷, Joseph F. Merola⁸

¹Division of Rheumatology, Immunology, Inflammation Medicine, University Hospital and Fraunhofer Institute for Translational Medicine & Pharmacology ITMP, Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD, Goethe University, Frankfurt am Main, Germany

²Nuffield Department of Orthopaedics, Rheumatology and Musculoskeletal Diseases, University of Oxford and Oxford Biomedical Research Centre, Oxford University Hospitals NHS Trust, Oxford, Vereinigtes Königreich

³Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford, Vereinigtes Königreich

⁴School of Medicine, Griffith University, Brisbane, Australia

⁵Department of Dermatology, The Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, United States

⁶UCB Pharma, Slough, Vereinigtes Königreich

⁷UCB Pharma, Morrisville, United States

⁸Department of Dermatology and Department of Medicine, Division of Rheumatology, UT Southwestern Medical Center, Dallas, United States

Introduction:

Bimekizumab (BKZ) ist ein monoklonaler IgG1-Antikörper, der IL-17A und IL-17F selektiv hemmt und bei Patient:innen mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA), die entweder keine biologischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (bDMARD) einnehmen oder zuvor unzureichend auf Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFi-IR) angesprochen bzw. diese nicht vertragen haben im Vergleich zu Placebo (PBO) eine überlegene Wirksamkeit und gute Verträglichkeit zeigt.^{1,2} Ein rasches Ansprechen auf die Behandlung ist ein wichtiger Prädiktor für die langfristige Krankheitskontrolle und Verbesserung der Lebensqualität.^{3,4}

Methods:

In den Phase-III-Studien BE OPTIMAL (bDMARD-naive Patient:innen) und BE COMPLETE (TNFi-IR) wurde die Behandlung mit BKZ 160 mg alle 4 Wochen bei Patient:innen mit aktiver PsA vs. PBO untersucht.

Wir stellen hier gepoolte Daten bis W16 für BKZ und PBO, sowie Kaplan-Meier-Analysen der ACR50-Ansprechraten für jede Studie vor.

Results:

Von 1.112 Patient:innen, die zu BKZ oder PBO randomisiert wurden, schlossen 1.074 (96,6%) die Woche 16 beider Studien ab. Die Ausgangs-Charakteristika waren in den Behandlungsgruppen im Allgemeinen ähnlich.

Kaplan-Meier-Analysen zeigten eine frühe Trennung zwischen mit BKZ behandelten und mit PBO behandelten Patient:innen, die ACR50 erreichten, sowohl bei bDMARD-naiven als auch bei TNFi-IR-Patient:innen (**Abbildung**). In der gepoolten Analyse war der Anteil der Patient:innen, die Verbesserungen an den Gelenken erreichten, unter BKZ im Vergleich zu PBO bis W4 für ACR20 und ACR50 (beide nominal $p < 0,001$) sowie ACR70 (nominal $p = 0,001$) numerisch größer. Diese Verbesserungen waren bei allen Messpunkten bis W16 größer (nominal $p < 0,001$; **Tabelle**). Ähnliche Verbesserungen wurden bei der Anzahl empfindlicher und geschwollener Gelenke sowie bei den Schmerzen festgestellt.

Unter den Patient:innen mit ausgeprägter Hautpsoriasis zur Baseline ($\geq 3\%$ der Körperoberfläche) erreichten bis W4 verhältnismäßig mehr Patient:innen unter BKZ vs. PBO die stringenteren Schwellenwerte für die Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index (PASI), einschließlich einer vollständigen Hautheilung (PASI100; nominal $p < 0,001$; **Abbildung**). Die PASI100-Ergebnisse fielen bei jedem Studientermin bis W16 unter BKZ im Vergleich zu PBO höher aus (nominal $p < 0,001$). Ebenso erreichten verhältnismäßig mehr Patient:innen bis W4 unter BKZ vs. PBO die kombinierte minimale Krankheitsaktivität und dieser höhere Anteil blieb bei jedem Besuch bis W16 (nominal $p < 0,001$).

Conclusion:

Mit BKZ behandelte Patient:innen erzielten ein schnelles Ansprechen und konnten sich in Bezug auf die Gelenk- und Hautergebnisse sowie die kombinierten Ergebnisse frühzeitig von PBO absetzen.

References:

1. McInnes IB. Lancet 2023;401:25–37
2. Merola JF. Lancet 2023; 401:38–48
3. Schoels MM. Rheumatology 2018;57:969–76
4. Henkemans SVJS. RMD Open 2022;8:e002706.

Disclosure Statement:

Finanzierung durch UCB Pharma. Redaktionelle Unterstützung durch Costello Medical und finanziert durch UCB Pharma.

Offenlegungen:

FB: Berater und/oder Referent und/oder Prüfarzt für AbbVie, Affibody, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Chugai, Eli Lilly, Genzyme, GSK, Janssen, MSD, MoonLake, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi und UCB Pharma.

LCC: Stipendien/Forschungsunterstützung von AbbVie, Amgen, Celgene, Eli Lilly, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Beraterin für AbbVie, Amgen, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Domain, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, Janssen, Moonlake Pharma, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Vortragsgebühren von AbbVie, Amgen, Biogen, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, medac, Novartis, Pfizer und UCB Pharma.

PN: Stipendien für Forschung und klinische Studien sowie Honorare für Beratung und Vorträge im Auftrag von Abbvie, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Gilead/Galapagos, GSK, Janssen, Novartis, Pfizer, Samsung, Sanofi und UCB Pharma.

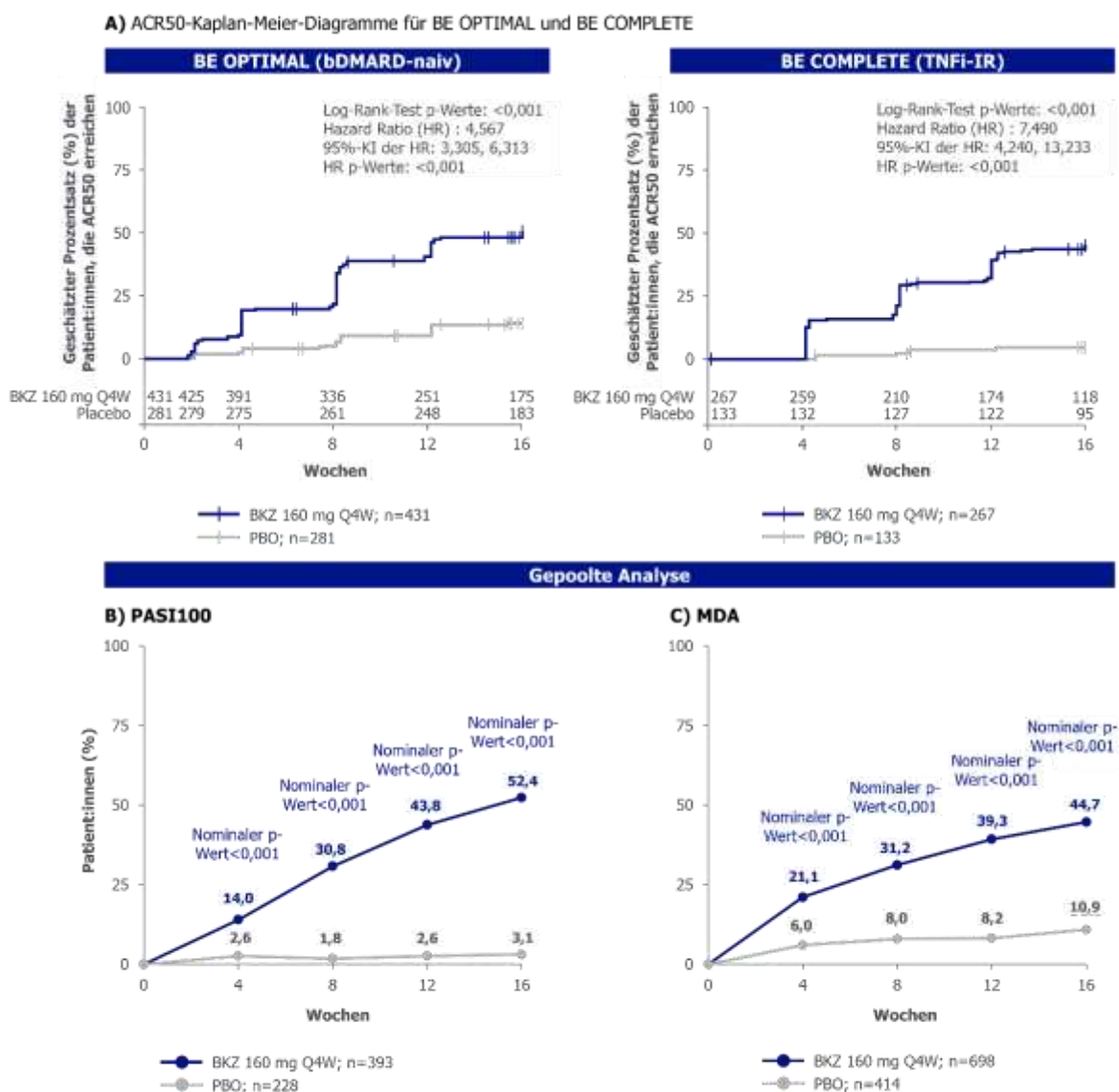
ABG: Erhielt Forschungs-/Weiterbildungsstipendien von BMS, Highlights Therapeutics, Janssen, Novartis und UCB Pharma (alle an Mount Sinai School of Medicine gezahlt); erhielt Honorare als Beiratsmitglied und Beraterin für Amgen, AnaptysBio, Avotres Therapeutics, BMS, Boehringer Ingelheim, Dice Therapeutics, Eli Lilly, Highlights Therapeutics, Janssen, Novartis, Sanofi, Sun Pharma, UCB Pharma und Xbiotech.

BI: Anteilseignerin von AbbVie, GSK und UCB Pharma; Mitarbeiterin von UCB Pharma.

RB, JC: Mitarbeiter und Anteilseigner von UCB Pharma.

JFM: Berater und/oder Prüfarzt für AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Biogen, BMS, Boehringer Ingelheim, Dermavant, Eli Lilly, Incyte, Janssen, LEO Pharma, Moonlake Immunotherapeutics, Novartis, Pfizer, Sanofi-Regeneron, Sun Pharma und UCB Pharma.

Abbildung. Rasches Wirksamkeitsansprechen wurde für A) ACR50 in BE OPTIMAL und BE COMPLETE (OC), B) PASI100 im gepoolten Analyseset (NRI) und C) MDA im gepoolten Analyseset (NRI) beobachtet



Randomisiertes Setting. ACR50 in Woche 16 war der primäre Endpunkt in BE OPTIMAL und BE COMPLETE. Nominelle p-Werte, die für die gepoolte Analyse angegeben werden; sie sind nicht um Multiplizität bereinigt und nicht als statistische Signifikanz zu werten. ACR50: $\geq 50\%$ Verbesserung der Ansprechkriterien des American College of Rheumatology; bDMARD (biologic disease-modifying antirheumatic drug): biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; BKZ: Bimekizumab; KI: Konfidenzintervall; HR: Hazard Ratio; MDA (minimal disease activity): minimale Krankheitsaktivität; NRI: Non-Responder-Imputation; OC (observed case): beobachteter Fall; PASI100: 100%ige Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index; PBO: Placebo; Q4W: alle 4 Wochen; TNFI-IR: Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFi).

Tabelle. Gepoolte Wirksamkeits-Ansprechraten bei allen Studienterminen bis Woche 16

| Endpunkt, n (%), sofern nicht anders angegeben | Woche 4 | | Woche 8 | | Woche 12 | | Woche 16 | |
|--|----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------------|
| | PBO n=414 | BKZ 160 mg Q4W n=698 | PBO n=414 | BKZ 160 mg Q4W n=698 | PBO n=414 | BKZ 160 mg Q4W n=698 | PBO n=414 | BKZ 160 mg Q4W n=698 |
| ACR20 [NRI] | 46 (11,1) | 296 (42,4) | 65 (15,7) | 399 (57,2) | 100 (24,2) | 406 (58,2) | 88 (21,3) | 447 (64,0) |
| | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | |
| ACR50 ^a [NRI] | 11 (2,7) | 119 (17,0) | 19 (4,6) | 218 (31,2) | 22 (5,3) | 256 (36,7) | 37 (8,9) | 305 (43,7) |
| | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | |
| ACR70 [NRI] | 1 (0,2) | 42 (6,0) | 3 (0,7) | 104 (14,9) | 8 (1,9) | 145 (20,8) | 13 (3,1) | 176 (25,2) |
| | p=0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | |
| PASI75 ^b [NRI] | 9 (3,9) | 193 (49,1) | 13 (5,7) | 275 (70,0) | 17 (7,5) | 301 (76,6) | 27 (11,8) | 313 (79,6) |
| | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | |
| PASI90 ^{†,a} [NRI] | 6 (2,6) | 90 (22,9) | 8 (3,5) | 191 (48,6) | 8 (3,5) | 229 (58,3) | 10 (4,4) | 254 (64,6) |
| | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | |
| TJC CFB [MI], Mittelwert (SE) | -2,4 (0,4) | -6,2 (0,4) | -3,4 (0,5) | -8,8 (0,4) | -3,4 (0,5) | -9,5 (0,4) | -2,9 (0,5) | -10,4 (0,4) |
| | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | |
| SJC CFB [MI], Mittelwert (SE) | -2,0 (0,3) | -4,6 (0,2) | -2,7 (0,3) | -6,0 (0,2) | -3,0 (0,3) | -6,4 (0,3) | -2,7 (0,4) | -6,8 (0,3) |
| | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | |
| Schmerz-VAS CFB ^b [MI], Mittelwert (SE) | -3,6 (1,0) | -16,0 (0,9) | -6,3 (1,1) | -20,9 (1,0) | -7,3 (1,2) | -22,4 (1,0) | -5,8 (1,2) | -25,1 (1,1) |
| | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | | p<0,001 [†] | |

Randomisiertes Setting. *Primärer Endpunkt; †Sekundärer Endpunkt; ‡Nominale p-Werte für die gepoolte Analyse; nicht um Multiplizität bereinigt und nicht als statistische Signifikanz zu werten; aBei Patient:innen mit Psoriasis, bei denen bei Baseline $\geq 3\%$ der Körperoberfläche betroffen waren; PBO n=228; BKZ n=393; bSchmerz-VAS bewertet anhand der Patient's Assessment of Arthritis Pain. ACR20/50/70: $\geq 20/50/70\%$ Verbesserung der Ansprechkriterien des American College of Rheumatology; BKZ: Bimekizumab; CFB (change from baseline): Veränderung gegenüber dem Ausgangswert; MI: Mehrfach-Imputation; NRI: Non-Responder-Imputation; PASI75/90: $\geq 75/90$ Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index; PBO: Placebo; Q4W: alle 4 Wochen; SE (standard error): Standardfehler; SJC (swollen joint count): Anzahl geschwollener Gelenke; TJC (tender joint count): Anzahl empfindlicher Gelenke; VAS: visuelle Analogskala.

REAL WORLD Daten zum DRUG SURVIVAL von JANUSKINASE Inhibitoren und Biologika bei in Praxen behandelten Patienten mit axialer SPONDYLOARTHRITIS und PSORIASISARTHRITIS in Deutschland – Eine retrospektive Analyse der RHADAR Datenbank.

Patrick-Pascal Strunz¹, Matthias Englbrecht², Linus Maximilian Risser³, Torsten Witte³, Matthias Fröhlich¹, Marc Schmalzing¹, Michael Gernert¹, Astrid Schmieder⁴, Peter Bartz-Bazzanella⁵, Cay von der Decken⁵, Kirsten Karberg⁶, Georg Gauler⁷, Patrick Wurth⁷, Susanna Späthling-Mestekemper⁸, Christoph Kuhn⁹, Wolfgang Vorbrüggen¹⁰, Martin Welcker¹⁰, Stefan Kleinert¹¹

¹Universitätsklinik Würzburg, Medizin II, Rheumatologie/ Klinische Immunologie, Würzburg

²Freelance Healthcare Data Scientist, Greven, Germany

³Medical School Hannover, Department of Rheumatology and Immunology, Hannover, Germany

⁴Universitätsklinik Würzburg, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Würzburg

⁵Klinik für Internistische Rheumatologie, Rhein-Maas-Klinikum, Würselen, Germany

⁶Rheumatologisches Versorgungszentrum Steglitz, Berlin, Germany

⁷Rheumatologische Praxis Osnabrück, Osnabrück, Germany

⁸Rheumapraxis München, München, Germany

⁹Praxis für Rheumatologie, Karlsruhe, Germany

¹⁰Medizinisches Versorgungszentrum für Rheumatologie, Planegg, Germany

¹¹Praxisgemeinschaft Rheumatologie-Nephrologie, Erlangen, Germany

Einleitung:

Mit der Zulassung der Januskinase-Inhibitoren (JAKi) wurde das Behandlungsspektrum bei axialer Spondyloarthritis (axSpA) bzw. Psoriasisarthritis (PsA) entscheidend erweitert. Bis jetzt liegen noch kaum Daten zum Drug Survival dieser Medikamente bei Patienten im ambulanten Sektor seit ihrer Zulassung vor. Das Ziel der vorliegenden Analyse ist es, entsprechende Erkenntnisse im Vergleich zu anderen Medikamentenklassen (mode of action[MoA]) bei ambulanten axSpA- und PsA-Patienten zu liefern.

Methoden:

Eine retrospektive Analyse basierend auf einer Abfrage der RHADAR Datenbank wurde für alle axSpA und PsA Patienten mit Neubeginn einer Biologika oder JAKi Behandlung zwischen Januar 2015 und Oktober 2023 durchgeführt. Um das Absetzrisiko zu evaluieren, wurden Kaplan-Meier Kurven sowie Cox Regressionen (adjustiert für Alter, Geschlecht und Krankheitsdauer) berechnet.

Ergebnisse:

Im Beobachtungszeitraum wurden 1223 neue Biologika (TNFi [n=955], IL-17i [n=190]) und JAKi (n=78) Behandlungen bei axSpA und 1352 Neuverordnungen von Biologika (IL-12/23i [n=50], IL-23i [n=31], TNFi [n=774], IL-17i [n=360]) bzw. JAKi (n=137) bei PsA analysiert (IL-23i wurden aufgrund der kurzen Zulassung nicht in der Analyse berücksichtigt). Die entsprechende 5-Jahres Drug Survival Wahrscheinlichkeit lag bei axSpA für TNFi bei 75,9%, für IL-17i bei 69,0% und bei 62,8% für JAKi (Abbildung 2, Tabelle 1). Bei PsA lag das 5-Jahres Drug Survival bei 67,8% für IL-17i, bei 62,3% für TNFi, bei 53,3% für JAKi und bei 46,0% für IL-12/23i (Abbildung 1, Tabelle 1). Die Cox-Regressionen zeigten eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für einen Therapieabbruch bei JAKi im Vergleich zu TNFi bei der axSpA und für JAKi und IL-12/23i im Vergleich zu IL-17i und TNFi bei der PsA.

Schlussfolgerung:

TNFi persistieren länger als JAKi bei axSpA und TNFi und IL-17i länger als JAKi und IL-12/23i bei PsA. Für TNFi mag dies sowohl bei der axSpA als auch bei der PsA darin begründet sein, dass TNFi-Patienten häufiger biologika-naiv waren (Tabelle 1) und weniger Krankheitsaktivität als JAKi-behandelte Patienten zeigten (Tabelle 2). Für IL-17i ließen sich bei der PsA diese Effekte nicht nachweisen, sodass hier der Effekt durch den MoA selbst bedingt sein könnte.

| | 12 Monate | 24 Monate | 36 Monate | 60 Monate | Anzahl Vortherapien |
|---------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|---------------------|
| Psoriasisarthritis | | | | | |
| IL-17i | 75,0% | 70,6% | 68,9% | 67,8% | 1,5 |
| TNFi | 72,5% | 66,4% | 64,9% | 62,3% | 1,1 |
| JAKi | 60,6% | 54,0% | 53,3% | 53,3% | 2,6 |
| IL-12/23i | 66,0% | 56,0% | 54,0% | 46,0% | 2,1 |
| Axiale Spondyloarthritis | | | | | |
| TNFi | 84,4% | 79,6% | 76,8% | 75,9% | 0,5 |
| IL-17i | 75,3% | 72,6% | 70,5% | 69,0% | 1,1 |
| JAKi | 65,4% | 62,8% | 62,8% | 62,8% | 1,9 |

Tabelle 5: Drug Survival Wahrscheinlichkeiten und Biologika Vortherapien für jeden MoA.

| Psoriasisarthritis | | | | | | | | | | |
|---------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------|--------------------------|
| | TNFi (n=774) | | IL-17i (n=360) | | IL-12/23i (n=50) | | IL-23i (n=31) | | JAKi (n=137) | |
| | n (%) | Mean (95% CI) | n (%) | Mean (95% CI) | n (%) | Mean (95% CI) | n (%) | Mean (95% CI) | n (%) | Mean (95% CI) |
| | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|-------------------------|-------------------------------------|---------------|---------------------------|--------------------------|------------------------|--------------|--------------------------|--------------|-------------------------------------|
| DAPSA | 240 (31,0) | 16,5 (14,1 – 18,9) | 108 (30,0) | 17,9 (15,5 – 20,3) | 16 (32,0) | 21,9 (15,4 – 28,3) | 12 (38,7) | 15,5 (6,2 – 24,9) | 77 (56,2) | 21,8 (19,0 – 24,7) |
| VAS (Patient) | 440 (56,8) | 39,2 (36,8 – 41,5) | 215 (59,7) | 44,1 (41,1 – 47,1) | 22 (44,0) | 46,5 (36,1 – 56,8) | 19 (61,3) | 41,2 (29,5 – 52,9) | 96 (70,1) | 48,3 (44,3 – 52,3) |
| Komorbidi- tät | n (%) | | n (%) | | n (%) | | n (%) | | n (%) | |
| Arthrose | 178 (23,0%) * | | 88 (24,4%) + | | 29 (58,0%) | | 10 (32,3%) | | 50 (36,5%) | |
| Medikatio- n | % | | % | | % | | % | | % | |
| Monothera- pie | 69,2 # | | 77,8 | | 77,4 | | 74,0 | | 79,6 | |
| Axiale Spondyloarthritis | | | | | | | | | | |
| Krankheitsaktivit- ät | TNFi (n=955) | | | IL-17i (n=190) | | JAKi (n=78) | | | | |
| | n (%) | Mean (95% CI) | | n (%) | Mean (95% CI) | n (%) | | Mean (95% CI) | | |
| BASDAI | 625 (65,4) | 4,1 (3,9 – 4,2) | | 127 (66,8) | 5,3 (4,9 – 5,6) | 56 (71,8) | | 5,2 (4,6 – 5,7) | | |
| ASDAS | 312 (32,7) | 2,4 (2,3 – 3,5) | | 70 (36,8) | 2,8 (2,6 – 3,0) | 40 (51,3) | | 3,0 (2,7 – 3,3) | | |

Tabelle 6: Statistisch relevante Unterschiede in den Bereichen Krankheitsaktivität, Komorbidität und Begleittherapien

Dargestellt wurden nur die Drug Survival beeinflussenden Faktoren, in denen statistisch relevante Unterschiede gefunden wurden: Bei PsA zeigten sich Unterschiede in der Krankheitsaktivität (DAPSA, VAS Patient), Häufigkeit von Arthrosen und Kombinationstherapien zwischen den MoA. Für axSpA wurden nur Unterschiede in der Krankheitsaktivität (BASDAI) gefunden. *: TNFi vs. JAKi p<0.001, +: IL-17i vs. JAKi p=0.007, #: TNFi vs. JAKi p=0.014. Fett-markiert sind die Faktoren mit Unterschieden im 95% Confidenzintervallen (95% CI).

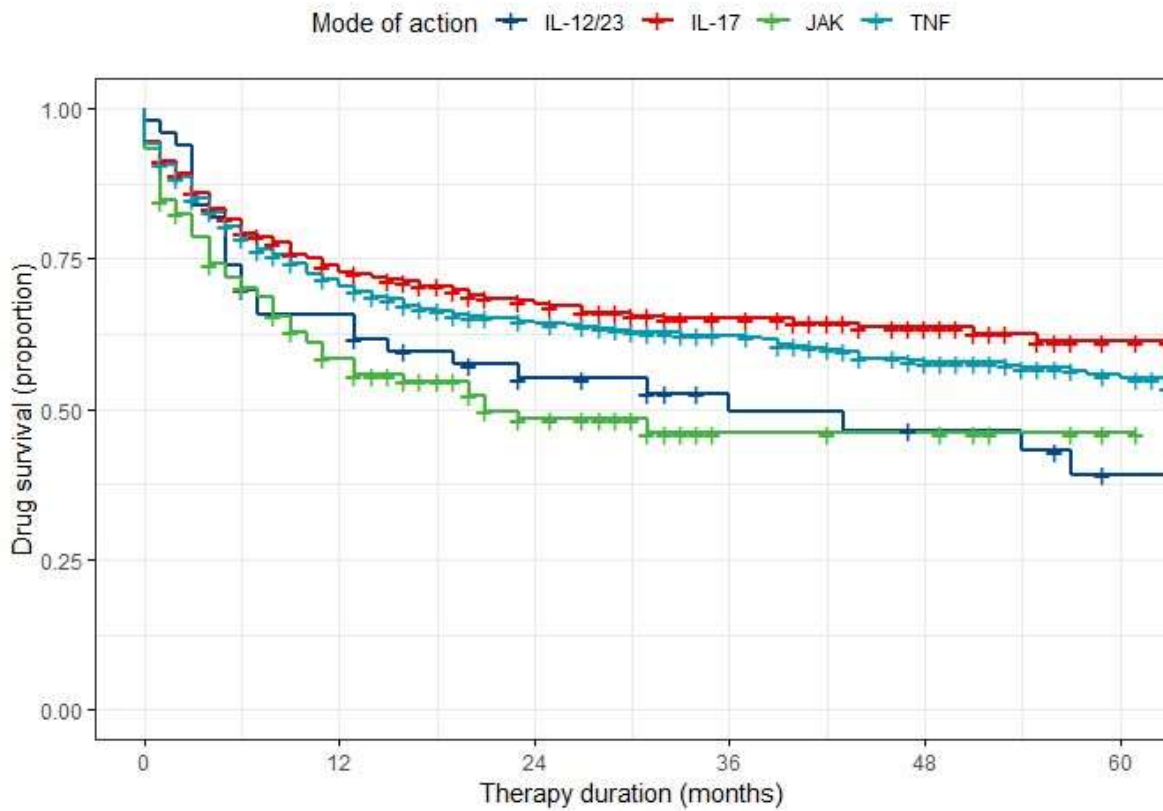


Abbildung 5: Drug Survival Wahrscheinlichkeit bei Psoriasisarthritis

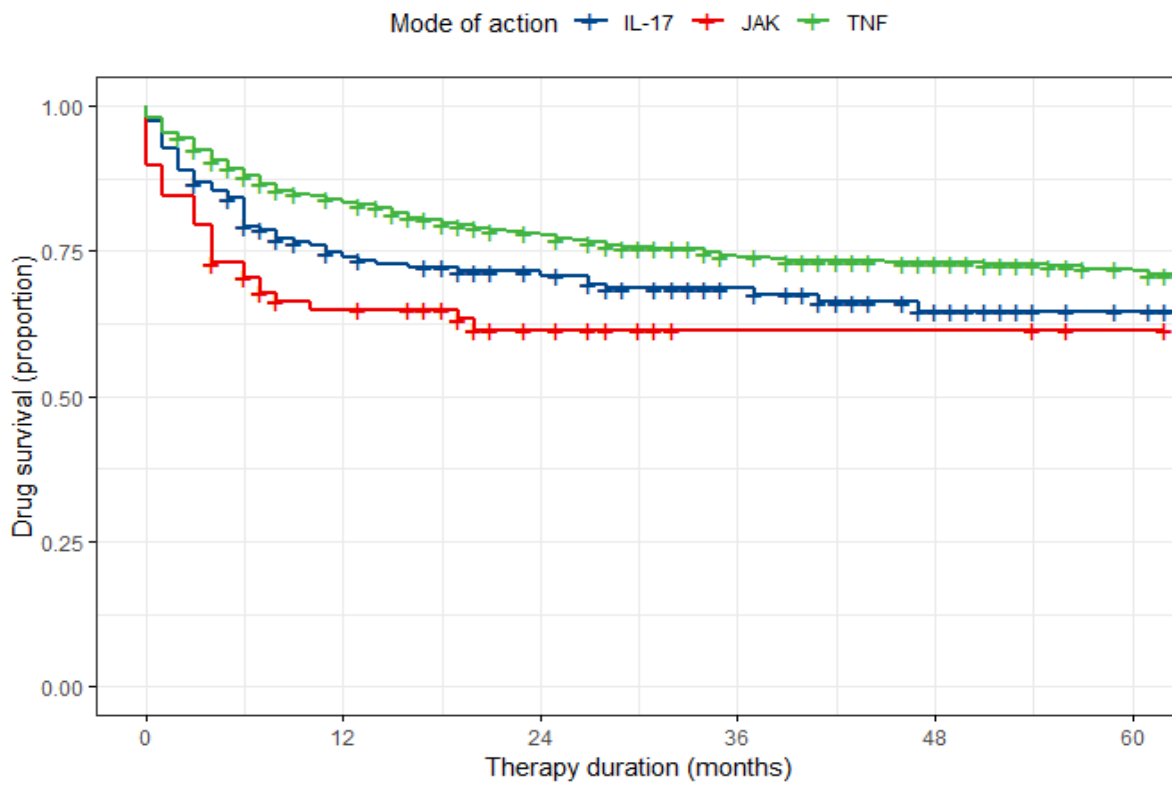


Abbildung 6: Drug Survival Wahrscheinlichkeit bei axialer Spondyloarthritis

Patienten- und krankheitsspezifische Merkmale, die mit globaler Funktionsfähigkeit und Gesundheit (ASAS HI) bei axialer Spondyloarthritis assoziiert sind: eine Mixed-Effects-Modellanalyse longitudinaler Daten aus der DESIR-Kohorte

Imke Redeker¹¹², Robert Landewé³¹⁴, Désirée van der Heijde⁵, Sofia Ramiro³¹⁵, Annelies Boonen⁶, Maxime Dougados⁷¹⁸, Jürgen Braun²¹⁹, Laure Gossec¹⁰¹¹¹, Uta Kiltz¹¹²

¹Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

²Ruhr Universität Bochum, Bochum, Germany

³Zuyderland Medical Center, Heerlen, Niederlande

⁴Amsterdam UMC, Amsterdam, Niederlande

⁵Leiden University Medical Center, Leiden, Niederlande

⁶Maastricht University Medical Center, Rheumatology, Maastricht, Niederlande

⁷Paris University, Department of Rheumatology, Paris, France

⁸Cochin Hospital Paris, Paris, France

⁹Rheumatologisches Versorgungszentrum Steglitz, Berlin, Germany

¹⁰INSERM, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, Sorbonne Université, Paris, France

¹¹APHP, Rheumatology Department, Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière, Paris, France

Einleitung:

Der ASAS-Gesundheitsindex (ASAS HI) ist ein krankheitsspezifisches Maß für globale Funktionsfähigkeit und Gesundheit bei Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA).

Ziel der Studie ist es, prädiktive Faktoren für eine gute globale Funktionsfähigkeit und Gesundheit bei axSpA Patienten im longitudinalen Verlauf zu analysieren.

Methoden:

Longitudinale Daten aus der Devenir des Spondyloarthropathies Indifférenciées (DESIR) Kohorte wurden analysiert. Der Studienzeitraum umfasste jährliche Visiten zwischen dem 6. Jahr nach Einschluss (als ASAS HI erstmalig erhoben wurde) und dem 10. Jahr. Patienten mit einer Diagnose von axSpA bei ihrer letzten Visite und mindestens einem nicht fehlenden Wert für ASAS HI wurden in die Analyse inkludiert.

Ein gemischtes (mixed effects) Modell, das die Korrelationen wiederholter Messungen beim selben Patienten berücksichtigt, wurde verwendet, um Faktoren zu analysieren, die mit dem ASAS HI assoziiert sind. Zu diesen Faktoren gehörten: soziodemografische Variablen (Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Bildung), Krankheitsaktivitätsmarker (axSpA Disease Activity Score - ASDAS), körperliche Funktion (Bath Ankylosing Spondylitis (AS) Functional Index - BASFI), Beweglichkeit der Wirbelsäule und Hüfte (Bath AS Metrology Index - BASMI), positives Fibromyalgie Screening (Fibromyalgia Rapid Screening Tool -

FiRST; mit einem Cut-off-Score von $\geq 5/6$), extra-muskuloskeletale Manifestationen und medikamentöse Therapie.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 1805 Visiten von 460 Patienten analysiert. Der mittlere ASAS HI, der im 6. Jahr bei 5,8 lag (Tabelle 1), blieb über den Studienzeitraum weitgehend unverändert. BASFI und weibliches Geschlecht waren am wichtigsten für die Vorhersage von ASAS HI (gemäß standardisierten Koeffizienten, Tabelle 2). Ein um eine Einheit höherer BASFI war mit durchschnittlich 0,80 Einheiten höheren ASAS-HI-Werten assoziiert. Weibliches Geschlecht war mit einem 1,08 Einheiten höheren ASAS HI assoziiert im Vergleich zu männlichem Geschlecht. Darüber hinaus waren höhere ASDAS-Werte, die Diagnose einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung (CED) und ein hoher FiRST ($\geq 5/6$) Wert unabhängig mit schlechteren ASAS HI-Werten assoziiert, während die Zeit (Visite) nicht mit ASAS HI assoziiert war (Tabelle 2).

Schlussfolgerung:

Bei Patienten mit axSpA blieb der ASAS HI über einen Studienzeitraum von 5 Jahren weitgehend stabil. Körperliche Funktion und weibliches Geschlecht waren die Hauptdeterminanten für die Prädiktion von ASAS HI, gefolgt von Krankheitsaktivität, einer CED Diagnose und weit verbreiteten Schmerzen.

Tabelle 7 Patienten- und Krankheitsmerkmale im sechsten Jahr.

| Charakteristika | N = 401 ¹ |
|--|----------------------|
| Alter | 41,4 (8,7) |
| Weibliches Geschlecht | 219 (55%) |
| Hochschulbildung* | 254 (64%) |
| Body-Mass-Index | 25,0 (4,6) |
| C-reaktives Protein | 4,9 (7,2) |
| ASAS HI | 5,8 (4,0) |
| ASDAS | 2,1 (0,9) |
| BASFI | 22,8 (21,3) |
| BASMI | 2,5 (1,0) |
| FiRST $\geq 5/6$ | 69 (18%) |
| Psoriasis | 116 (29%) |
| Chronisch-entzündliche Darmerkrankung | 44 (11%) |
| Uveitis | 74 (18%) |
| bDMARD-Einnahme in den letzten 6 Monaten | 188 (47%) |
| Einnahme von NSAR in den letzten 6 Monaten | 270 (67%) |

¹ Mittelwert (SD); n (%). * Zu Studienbeginn. ASAS HI: Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index; ASDAS: AxSpA Disease Activity Score; Bath AS Functional Index; BASMI: Bath AS Metrology Index; bDMARDs: biological disease-modifying anti-rheumatic drugs; FiRST: Fibromyalgia Rapid Screening Tool; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika.

Tabelle 8 Assoziation von ASAS HI mit Patienten- und Krankheitsmerkmalen.

| Parameter | Koeffizient (95% Konfidenz- intervall) | Standardisierter Koeffizient |
|--|---|---|
| BASFI (0-10) | 0,80 (0,70; 0,90) | 0,42 |
| Weibliches Geschlecht | 1,08 (0,67; 1,50) | 0,27 |
| Chronisch-entzündliche Darmerkrankung | 0,60 (0,03; 1,16) | 0,15 |
| ASDAS | 0,65 (0,47; 0,83) | 0,15 |
| FiRST $\geq 5/6$ | 1,26 (0,93; 1,60) | 0,12 |
| Hochschulbildung | -0,40 (-0,84; 0,03) | -0,10 |
| NSAR | 0,33 (0,07; 0,58) | 0,08 |
| bDMARDs | 0,30 (-0,02; 0,63) | 0,08 |
| Alter (Jahre) | 0,02 (-0,01; 0,04) | 0,04 |
| Maximaler Intermalleolarabstand (BASMI Bestandteil) | 0,08 (0,00; 0,17) | 0,03 |
| Visite | 0,00 (-0,01; 0,00) | 0,00 |

ASAS HI: Assessment of SpondyloArthritis international Society Health Index; ASDAS: AxSpA Disease Activity Score; BASFI: Bath AS Functional Index; BASMI: Bath AS Metrology Index; bDMARDs: biological disease-modifying anti-rheumatic drugs; FiRST: Fibromyalgia Rapid Screening Tool; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika.

HOW DOES AGE AFFECT THE SAFETY PROFILE IN SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH SECUKINUMAB IN REAL WORLD? DATA FROM THE GERMAN AQUILA STUDY.

Jan Brandt-Jürgens¹, Elke Riechers², Karolina Gente³, Sara Bär⁴, Dr. Mirjam Fließner⁵, Daniel Peterlik⁵, Dominik Gollnast⁵, Uta Kiltz⁶

¹Rheumatologie, Schwerpunktpraxis, Berlin, Germany

²Medizinische Hochschule Hannover, Hannover, Germany

³Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany

⁴Ambulantes Rheumazentrum, Medizinisches Versorgungszentrum, Erfurt, Germany

⁵Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany

⁶Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne und Ruhr-Universität Bochum, Herne, Germany

Einleitung:

Treating patients (pts) suffering from spondyloarthritis such as psoriatic arthritis (PsA) or axial spondyloarthritis (axSpA), is challenging due to comorbidities and compromised immune system. Secukinumab (SEC) is a fully human monoclonal antibody that selectively inhibits IL-17A, a cytokine which is central in the pathogenesis of PsA and axSpA. There is little real-world data on the safety profile of SEC in an elderly population. The non-interventional study (NIS) AQUILA provides such data for pts with PsA or axSpA in Germany.

Here, we evaluate the safety profile of SEC treatment and report the incidence of adverse events (AE) in four age groups.

Methoden:

AQUILA is an ongoing, multi-center, 52-week NIS including more than 3000 pts with active PsA or axSpA. This analysis includes data of approximately 2000 PsA and 1000 axSpA pts. Sex, body mass index (BMI), smoking status, the presence of uveitis, plaque psoriasis, heart-related diseases and the incidence of (serious) adverse events (S)AEs/AEs of special interest (AESI) were analyzed. The pts were stratified not by indication but by four age groups, <50, ≥50 to <65, ≥65 to <75, and ≥75 years (y).

Ergebnisse:

At baseline, in the overall population, 1270 pts were <50 y, 1455 pts were ≥50 to <65 y, 278 pts were ≥65 to <75 y, and 73 pts were ≥75 y. In the youngest age group the proportion of male pts (52.3%) was higher than that of women (47.7%), with increasing age, the proportion of women rose (Table 1). Mean BMI was comparable between the age groups and ranged from 27.3 kg/m² to 29.5 kg/m². The

proportion of non-smokers increased with age from 41.8% in the <50 age group to 72.6% in the ≥75 age group. Elderly pts (older than 65 y) had higher baseline frequencies of heart failure and coronary heart disease. Frequencies of plaque psoriasis and uveitis were comparable among the age groups. SEC mean monthly dose (MMD) of 150 mg (75 to <225 mg) was applied in more patients (53.8-66.7%) than SEC MMD 300 mg (225 to <375 mg, 33.3-45.3%) in all age groups, except ≥65 to <75 y where the dosages were evenly distributed. Lower or higher MMDs were rarely applied.

The incidence of (S)AE with and without a suspected relationship to treatment with SEC was comparable between the age groups (AE: 63.0-68.3%, AE with suspected relationship to SEC: 30.1-40.3%, SAE: 22.2-27.0%, SAE with suspected relationship to SEC: 7.9-9.5%, Figure 1A).

In general, the incidence of AESIs, such as inflammatory bowel disease (IBD), major adverse cardiovascular events (MACE), Crohn's disease (CD), ulcerative colitis (UC), malignant tumors, injection site reactions and Candida infection, was low among all age groups (0.0-2.2%, Figure 1B).

Schlussfolgerung:

Real-world data from the AQUILA study show that SEC treatment has a favorable safety profile in all age groups, including elderly pts with spondyloarthritis, despite an increased prevalence of comorbidities in this population. No new safety signals were detected and the incidence of (S)AE was comparable between age groups.

Offenlegungserklärung:

J. Brandt-Jürgens Consultant of: AbbVie, BMS, Gilead, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, UCB; Galapagos

E. Riechers Consultant of: AbbVie, Chugai, Janssen, Medac, Novartis, UCB, Grant research support from: AbbVie, Chugai, Novartis, UCB, Pfizer;

K. Gente Speakers bureau: AbbVie, BMS, Gilead/Galapagos, Janssen, Lilly, Medac, MSD, Novartis, Roche, UCB, Viartis; Consultant of: Gilead/Galapagos, Novartis, Lilly, Hexal, BMS; Grant research from: AbbVie, Novartis

S. Bär Consultant of: AbbVie, Chugai, Gilead/ Galapagos, GSK, Eli Lilly, Novartis, UCB;

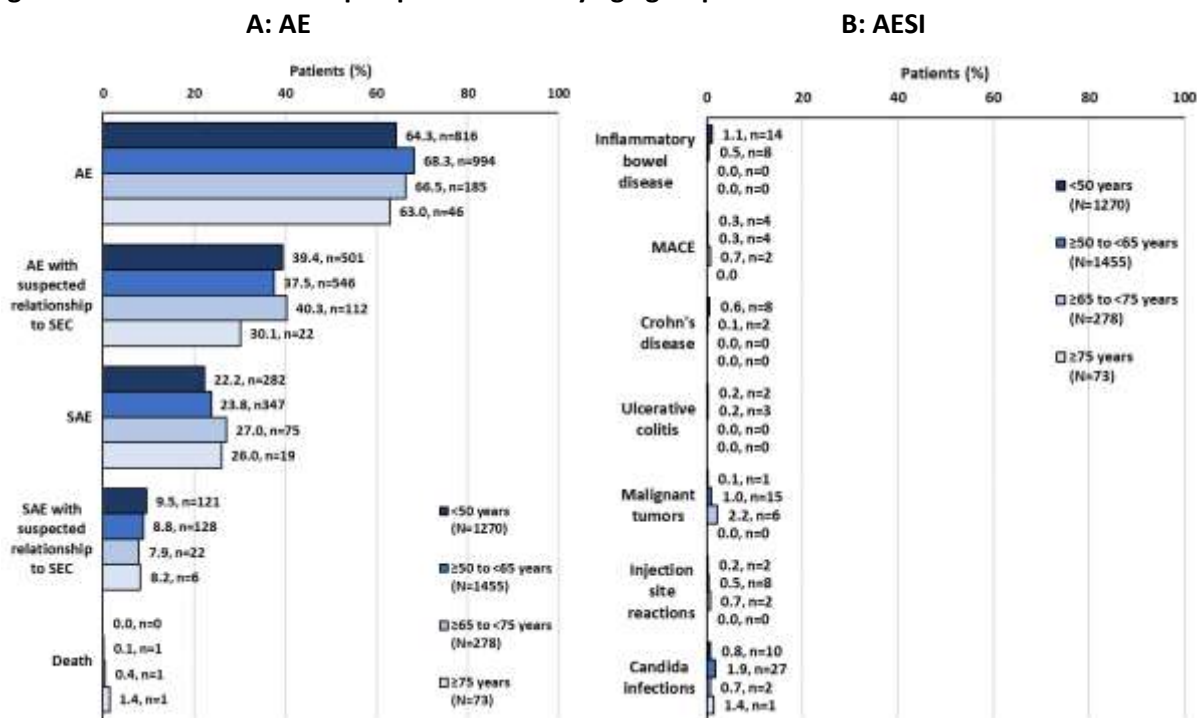
M. Fließner, D. Peterlik and D. Gollnast: Employees of Novartis;

U. Kiltz Consultant of: AbbVie, Amgen, Biogen, Chugai, Eli Lilly, Gilead, GSK, Grünenthal, Hexal, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB, Grant/research support from: AbbVie, Amgen, Biogen, Chugai, Eli Lilly, Gilead, GSK, Grünenthal, Hexal, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB

Table 1: Baseline data and SEC MMD stratified by age groups

| | <50 (N=1270) | ≥50 to <65 (N=1455) | ≥65 to <75 (N=278) | ≥75 (N=73) |
|---|-----------------|------------------------|-----------------------|---------------|
| Baseline data | | | | |
| Female, n (%) | 606 (47.7) | 803 (55.2) | 173 (62.2) | 43 (58.9) |
| BMI (kg/m ²), mean ± SD | 27.7 ± 5.8 | 29.2 ± 5.8 | 29.5 ± 5.7 | 27.3 ± 3.9 |
| Non-smoker, n (%) | 531 (41.8) | 660 (45.4) | 161 (57.9) | 53 (72.6) |
| Smoker, n (%) | 424 (33.4) | 366 (25.2) | 31 (11.2) | 4 (5.5) |
| Ex-smoker, n (%) | 164 (12.9) | 250 (17.2) | 58 (20.9) | 9 (12.3) |
| Smoking status unknown, n (%) | 151 (11.9) | 179 (12.3) | 28 (10.1) | 7 (9.6) |
| Heart failure, n (%) | 8 (0.6) | 34 (2.3) | 30 (10.8) | 9 (12.3) |
| Coronary heart disease, n (%) | 12 (0.9) | 83 (5.7) | 42 (15.1) | 11 (15.1) |
| Stroke, n (%) | 2 (0.2) | 29 (2.0) | 5 (1.8) | 3 (4.1) |
| Plaque psoriasis, n (%) | 513 (40.4) | 727 (50.0) | 140 (50.4) | 32 (43.8) |
| Uveitis, n (%) | 36 (2.8) | 44 (3.0) | 10 (3.6) | 1 (1.4) |
| SEC treatment | | | | |
| SEC MMD, 0 to <75 mg (0 mg), n (%) | 4 (0.4) | 3 (0.2) | 0 | 0 |
| SEC MMD, 75 to <225 mg (150 mg), n (%) | 680 (61.4) | 702 (53.8) | 123 (49.4) | 42 (66.7) |
| SEC MMD, 225 to <375 mg (300 mg), n (%) | 412 (37.2) | 592 (45.3) | 124 (49.8) | 21 (33.3) |
| SEC MMD, ≥375 mg (450 mg), n (%) | 11 (1.0) | 9 (0.7) | 2 (0.8) | 0 |

Figure 1: Overview of AE and prespecified AESI by age groups



Vergleich des Nutzwertes des ASAS-Gesundheitsindex mit Generischen SpA Fragebögen: Eine Analyse der internationalen ASAS-HI-Validierungsstudie

Omar Javier Calixto^{1|2|3|4|5}, Uta Kiltz^{1|2}, Wilson Bautista-Molano^{4|5|6}, Annelies Boonen⁷, Ivette Essers⁷, Xenofon Baraliakos^{1|2}

¹Ruhr-Universität Bochum, Bochum, Germany

²Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

³Hospital Militar Central, Rheumatologie und Immunologie, Bogota, Colombia

⁴Universidad Militar Nueva Granada, Medizinische Fakultät, Gruppe Klinische Immunologie, Bogota, Colombia

⁵Universidad El Bosque, Cellular and Molecular Immunology Group (InmuBo), Bogota, Colombia

⁶Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogota, Colombia

⁷Maastricht University Medical Centre, Innere Medizin, Abteilung für Innere Medizin, Abteilung für Rheumatologie, Maastricht, Niederlande

Einleitung:

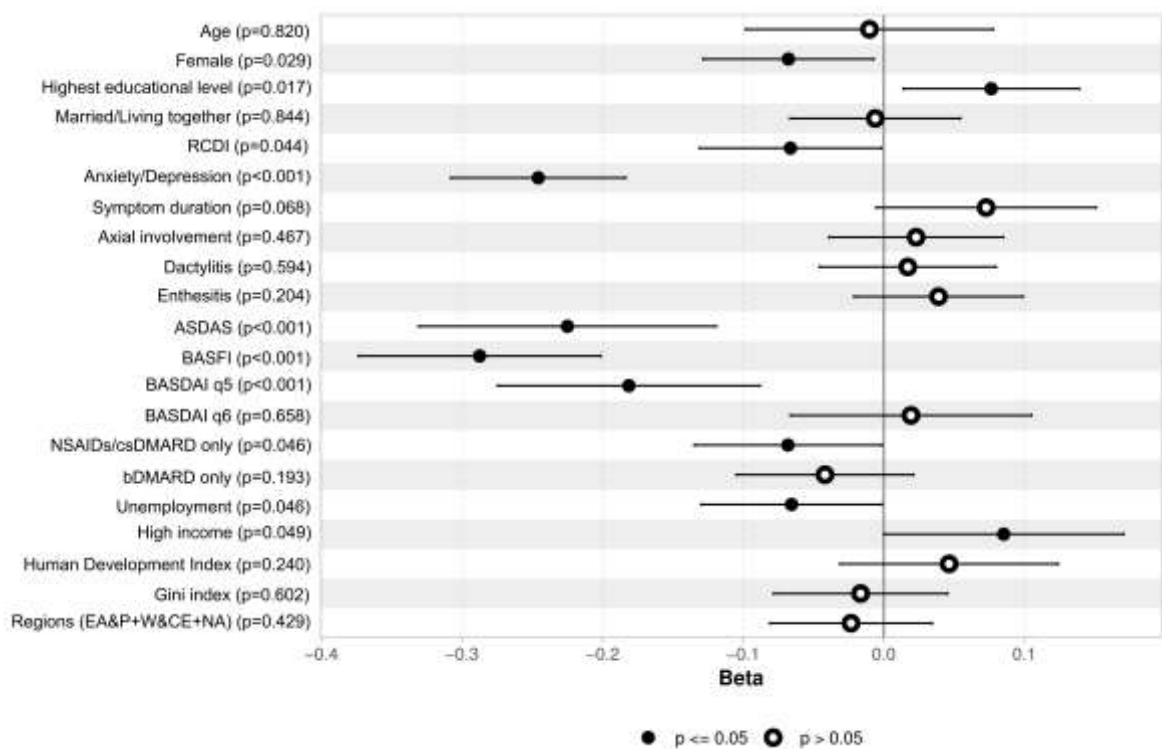
Allgemeine Bevölkerungswerte für Gesundheitszustände sind für die Bewertung der gesundheitsökonomischen Auswirkungen rheumatischer Erkrankungen von wesentlicher Bedeutung. Diese Nutzwerte können aus krankheitsspezifischen oder generischen, vom Patienten angegebenen Patienten-berichteten Endpunkte abgeleitet werden. Es wird vermutet, dass generische Nutzwerte unabhängig von krankheitsspezifischen Veränderungen sind. Ein Algorithmus wurde zuletzt entwickelt, um die Scores des ASAS-Gesundheitsindex (ASAS-HI) in Nutzwerten aus der Perspektive der allgemeinen Bevölkerung umzuwandeln. Der Zweck dieser Analyse den geschätzten des Nutzwertes-ASAS-HI (N-ASAS-HI) zu vergleichen mit anderen generischen und Spondyloarthritis (SpA)-spezifischen Daten sowie den Einfluss von anderen SpA-Indizes auf den Nutzwert U-ASAS-HI zu verstehen.

Methoden:

Es wurden SpA-Patienten aus der internationalen ASAS-HI-Validierungsstudie ausgewählt, die die Fragebögen ASAS-HI, European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D), und 36-Item Short Form Health Survey (SF-36) vollständig vorliegen hatten. Es wurde eine Korrelationsanalyse zwischen N-ASAS-HI, N-EQ-5D-5L und N-SF-36D durchgeführt. Prädiktoren für den N-ASAS-HI wurden anhand einer bivariate, Korrelationsanalysen und multivariablen linearen Regressionsanalyse durchgeführt.

Ergebnisse:

Es konnten Daten von 1.425 Patienten (65,1% Männer) mit einem Durchschnittsalter von $41,6 \pm 13,5$ Jahren eingeschlossen werden. Der N-ASAS-HI korrelierte mit N-EQ-5D-5L ($r=0,751$; $p<0,001$), sowie N-ASAS-HI und N-SF-36D ($r=0,723$; $p<0,001$). In der multivariablen linearen Regressionsanalyse zeigte sich, dass eine höhere Krankheitsaktivität (ASDAS) (standardisierter Koeffizient [SK]: $-0,225$, 95% Konfidenzintervall [KI]: $-0,331$; $-0,119$), eine stärkere Beeinträchtigung der körperlichen Funktionsfähigkeit (BASFI, SK: $-0,287$, 95%KI: $-0,374$; $-0,201$) oder eine längere Morgensteifigkeit (BASDAI Frage 5, SK: $-0,181$, 95%KI: $-0,275$; $-0,088$) sich negativ auf die N-ASAS-HI-Werte auswirkte. Andere Gesundheitsmerkmale die sich negativ auswirkten, waren ein höherer Rheumatic Disease Comorbidity Index (RDCI) (SK: $-0,066$, 95%KI: $-0,131$; $-0,002$), das Vorhandensein von Angstzuständen oder Depressionen (SC: $-0,246$, 95%KI: $-0,308$; $-0,184$) und die Behandlung mit NSAIDs oder csDMARDs allein (SK: $-0,068$, 95%KI: $-0,135$; $-0,001$). Bei den demografischen Variablen zeigte sich ein negativer Effekt auf N-ASAS-HI für das weibliche Geschlecht (SK: $-0,067$, 95%KI: $-0,129$; $-0,007$) und Arbeitslosigkeit im Einschlußzeitpunkt (SK: $-0,066$, 95%KI: $-0,130$; $-0,001$), während ein positiver Effekt bei Patienten mit hohem Bildungsniveau (SK: $0,076$, 95%KI: $0,014$; $0,139$) auf individueller Ebene und hohem Einkommen (SK: $0,085$, 95%KI: $0,001$; $0,171$) auf Länderebene zu verzeichnen war (Abbildung 1).



Schlussfolgerung:

Diese detaillierte Analyse veranschaulicht die zahlreichen Faktoren (Variablen auf Personen- und Länderebene), die bei der SpA einen Einfluss haben. In dieser Studie wurden SpA-spezifische und generische Nutzwertinstrumente verglichen, und es wurde eine hohe Korrelation festgestellt. Schließlich unterstreichen die Ergebnisse die Bedeutung der Nutzenbewertung bei Patienten mit SpA mit dem ASAS-HI.

Quellenangaben:

1. Sawhney TG, et al. doi: 10.36469/001c.83387.
2. Essers I, et al. doi: 10.1136/rmdopen-2018-000872.

Danksagungen: Die Assessment of Spondyloarthritis international Society (ASAS) unterstützte Omar-Javier Calixto mit einem Forschungsstipendium.

Offenlegungserklärung:

Omar-Javier Calixto Berater von Janssen, Uta Kiltz Beraterin von: AbbVie, Amgen, Biogen, Chugai, Eli Lilly, Gilead, GSK, Grünenthal, Hexal, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB, Zuschüsse/Forschungsunterstützung von: AbbVie, Amgen, Biogen, Chugai, Eli Lilly, Gilead, GSK, Grünenthal, Hexal, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, UCB, Wilson Bautista-Molano Berater von: Abbvie, Eli Lilly, Janssen und Novartis, Annelies Boonen Honorare für Vorträge oder Beratungshonorare von Pfizer, Novartis, UCB, Abbvie und Galapagos; alle für ihre Abteilung, Forschungszuschüsse von Abbvie, Essers Ivette: Keine angegeben, Xenofon Baraliakos Berater von: AbbVie, Chugai, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche und UCB, Zuschüsse/Forschungsunterstützung von: AbbVie, MSD und Novartis

Impact of Risankizumab on Enthesitis and Dactylitis by Location and Baseline Severity in Patients With Psoriatic Arthritis From the KEEPSAKE 1 and KEEPSAKE 2 Trials

Dennis McGonagle^{1,2}, Oliver FitzGerald³, Maria Antonietta D'Agostino⁴, Yael Klionsky⁵, Cuiyong Yue⁶, Jamie Vora⁶, Bhumik Parikh⁶, Catherine J Bakewell⁷

¹Division of Rheumatology, University of Leeds, Leeds, Vereinigtes Königreich

²Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, Vereinigtes Königreich

³Conway Institute for Biomolecular Research, School of Medicine, University College Dublin, Dublin, Ireland

⁴Division of Rheumatology, Catholic University of the Sacred Heart, Fondazione Policlinico Universitario Agostino-Gemelli, IRCSS, Rome, Italy

⁵Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, North Carolina, United States

⁶AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, United States

⁷Intermountain Healthcare Medical Group, Salt Lake City, Utah, United States

Einleitung:

Enthesitis and dactylitis are hallmark manifestations of PsA and are reported in 35-50% and 40% of patients with PsA, respectively.¹⁻² Patients with enthesitis and dactylitis have greater disease activity, erosive damage and poorer quality of life compared to patients without these manifestations.³ The phase 3 KEEPSAKE 1 and KEEPSAKE 2 trials demonstrate that risankizumab (RZB) provides a high level of durable improvement in musculoskeletal manifestations, including enthesitis and dactylitis. Safety data that was previously reported for the two trials show that RZB is well tolerated over 100 weeks.⁴ Objectives: To evaluate the efficacy of risankizumab on enthesitis and dactylitis by location and severity at baseline in adult patients with PsA.

Methoden:

This post hoc analysis included pooled data from the KEEPSAKE 1 and 2 studies of RZB in the treatment of adult PsA patients. Patients initially randomized (1:1) to placebo (PBO) were switched to receive open-label RZB at week 24. Resolution of enthesitis based on baseline severity was assessed by evaluating the proportion of patients achieving LEI = 0 in the following subgroups: LEI 0 to < 2 (mild); LEI 2 to ≤ 3 (moderate) LEI > 3 to ≤ 6 (severe). Similarly, resolution of dactylitis based on baseline severity of dactylitis was evaluated by assessing the proportion of patients with a total dactylitis count > 0 to ≤ 2 and ≥ 3 at baseline.

Ergebnisse:

In the pooled population from the KEEPsAKE 1 and 2 studies, 892 patients (RZB, n = 444; PBO, n = 448) had baseline enthesitis and 392 patients (RZB, n = 188; PBO, n = 204) had baseline dactylitis. Across all sites that were evaluated, treatment with RZB resulted in greater resolution of enthesitis and dactylitis compared to PBO at week 24. Furthermore, patients who switched from PBO to RZB 150 mg at week 24 were able to achieve similar resolution of enthesitis and dactylitis as the continuous RZB group by week 52.

Schlussfolgerung:

Treatment with RZB 150 mg demonstrates efficacy in the resolution of enthesitis and dactylitis at all sites that were evaluated and across all assessed levels of severity at baseline.

Quellenangaben:

1. Kaeley GS, et. al. Semin Arthritis Rheum. 2018; 48: 35 - 43
2. Kaeley GS, et. al. Semin. Arthritis Rheum. 2018; 48:263 - 273
3. Mease PJ, et. al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017; 69:1692 - 9
4. Erik L, et. al. Arthritis Rheumatol. 2022; 74 (suppl 9) [abstract]

Offenlegungserklärung:

DM has received research grants from AbbVie, Janssen, Novartis, and Pfizer, UCB, BMS, Celgene, and is a member of speaker bureaus for AbbVie, Janssen, Novartis, and Pfizer.

OF has received research grants and/or consulting fees from AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer Inc, and UCB.

MAD'A has received honoraria for consulting or speaking from Amgen, Galapagos, Novartis, BMS, Janssen, Celgene, AbbVie, UCB pharma, and Eli Lilly.

YK has received consultancy fees from and/or served on advisory boards for MedIQ, Amgen, AstraZeneca, and Lilly.

CY, JV and BP are full-time employees of AbbVie and may hold AbbVie stock or stock options.

CB has received consultancy fees from and/or served on speakers bureaus for AbbVie, Novartis, Pfizer, UCB, Lilly, Janssen, and Sanofi

AbbVie funded this study and participated in the study design, research, analysis, data collection, interpretation of data, reviewing, and approval of the abstract. All authors had access to relevant data and participated in the drafting, review, and approval of this abstract. No honoraria or payments were made for authorship. All authors agreed to submit this abstract to EULAR 2024 for consideration as a poster or oral presentation. AbbVie and authors thank all the trial investigators and the patients who participated in the study. Medical writing support was provided by Amrita Balachandran, PhD, an AbbVie employee.

This abstract was previously submitted to EULAR 2024 where it is currently under consideration.

Real-World Use of Upadacitinib and Impact on Minimal Disease Activity in Patients with Oligo- or Poly-Articular Psoriatic Arthritis: Data from the UPJOINT Study

Stephanie Gabriele Werner¹, Ilka Schwarze², Xenofon Baraliakos^{3,4}, Michael Fiene⁵, Jochen Walter⁶, Louis Bessette⁷, Hugues Allard-Chamard⁸, Marie-Claude Laliberte⁹, Tanya Girard⁹, Katharina Jeromin¹⁰, Nikola Baschuk¹⁰, Axel J. Hueber¹¹

¹RHIO (Rheumatology, Immunology and Osteology) Düsseldorf and RHIO Research Institute, Düsseldorf, Germany

²Practice of Internal Rheumatology, Leipzig, Germany

³Rheumazentrum Ruhrgebiet Heme, Herne, Germany

⁴Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany

⁵Rheumazentrum Greifswald, Greifswald, Germany

⁶Practice of Rheumatology and Osteology, Rendsburg, Germany

⁷Department of Medicine, Laval University, Quebec, Canada

⁸Division of Rheumatology, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Sherbrooke, Quebec, Canada

⁹AbbVie Canada, Saint Laurent, Quebec, Canada

¹⁰AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Wiesbaden, Germany

¹¹Division of Rheumatology, Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medical University, Nürnberg, Germany

Einleitung:

Upadacitinib (UPA) is an oral, reversible JAK inhibitor approved for the treatment of active PsA. Oligoarticular PsA (oPsA) typically affects ≤ 4 peripheral joints and can progress to polyarticular PsA (pPsA), potentially causing more joint damage.¹ Patients (pts) with oPsA are typically underrepresented in clinical trials and real-world data for UPA are lacking.

Objectives: To characterize achievement of minimal disease activity (MDA) at week 24 and through week 48 with UPA 15 mg once daily (QD) in pts with oPsA or pPsA in real-world clinical practice.

Methoden:

UPJOINT (NCT04758117) is a multicenter, prospective, open-label, observational study being conducted in Germany and Canada in adults (≥ 18 years) with PsA involving at least one swollen joint (SJC ≥ 1) of 66; $\geq 35\%$ of the study population have oPsA.

Ergebnisse:

A total of 364 pts with PsA received UPA 15 mg QD and completed the baseline visit. Of these, 141 (38.7%) pts had oPsA and 223 (61.3%) had pPsA; average disease duration 7.0 (SD 7.0) years for oPsA and 9.1 (SD 9.3) years for pPsA. On study entry, burden of disease with pPsA and oPsA was comparable. The proportion of pts achieving MDA increased from 55.8% to 32.0% after 24 weeks, and to 47.5% / 35.1% (oPsA/pPsA) after 48 weeks of UPA 15 respectively. Improvements from baseline were also observed for the proportion of pts achieving HAQ-DI \leq 0.5 from 27.0% to 47.5% at week 48 in pts with oPsA, and from 16.6% to 30.5% in pts with pPsA. UPA treatment reduced the presence of both enthesitis and dactylitis for pts with pPsA (21.4% and 7.1%, respectively) and for pts with oPsA (9.1% and 1.0%, respectively) at week 48. Safety results were consistent with the known safety profile of UPA with no new safety signals.

Schlussfolgerung:

Treatment with UPA 15 mg QD reduced symptom severity and increased the proportion of pts achieving MDA in both the oPsA and pPsA groups. Overall, UPA 15 mg QD improved PsA symptom severity regardless of the number of joints affected and this was sustained throughout the 48-wk study in a real-world setting.

Quellenangaben:

1. Marchesoni A. *Rheumatol Ther* 2018;5:311–316.

Offenlegungserklärung:

Stephanie Gabriele Werner: has received grant/research support from Pfizer; consulting fees from AbbVie, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma; speakers' bureau fees from AbbVie, Pfizer, and UCB Pharma.

Ilka Schwarze: has received consulting fees and/or honoraria from AbbVie.

Xenofon Baraliakos: has received grant/research support from AbbVie and Novartis; consulting fees from AbbVie, BMS, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma; speakers' bureau fees from AbbVie, BMS, Celgene, Chugai, Merck, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma; and is an editorial board member of the *Annals of Rheumatic Diseases*, the ASAS President, and the EULAR President-elect.

Michael Fiene: has received consulting fees and/or honoraria from AMGEN, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, and UCB.

Jochen Walter: has received consulting fees and/or honoraria from AbbVie, Fraunhofer Institut, Gilead, GSK, Janssen-Cilag, Medac, Novartis, and Pfizer.

Louis Bessette: Speaker: AbbVie, Amgen, BMS, Fresenius Kabi, JAMP Pharma, Janssen, Lilly, Novartis, Organon, Pfizer, Sandoz, Sanofi, and Teva UCB; Consultant: AbbVie, Amgen, BMS, Fresenius Kabi, JAMP Pharma, Janssen, Lilly, Novartis, Organon, Pfizer, Sandoz, Sanofi, Teva, and UCB; Research: AbbVie, Amgen, BMS, Celgene, Gilead, JAMP Pharma, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, and UCB.

Hugues Allard-Chamard: Speaker: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, BMS, Celltrion, Hoffmann-La Roche, Fresenius Kabi, GSK, Janssen, Lilly, Mantra Pharma, Novartis, Pfizer, Sandoz, Sobi, and UCB; Research

grants: Fresenius Kabi, Lilly, and Pfizer; Consultant: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, BMS, Celltrion, GSK, Hoffmann-La Roche, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer Sandoz, Sobi, and UCB.

Marie-Claude Laliberte: Employee of AbbVie Corporation and owns AbbVie stocks and/or options.

Tanya Girard: Employee of AbbVie Corporation and owns AbbVie stocks and/or options.

Katharina Jeromin: is an employee of AbbVie and may own AbbVie stock.

Nikola Baschuk: is an employee of AbbVie and may own AbbVie stock.

Axel J Hueber: has received consultancy or speaker honoraria from AbbVie, Galapagos, Lilly, Novartis, and UCB and received funding for investigator-initiated studies from Galapagos and Novartis.

AbbVie and the authors thank the participants, study sites, and investigators who participated in this study. AbbVie funded this study and contributed to its design, research, analysis, data collection, interpretation of data, and the review and approval of this abstract. All authors had access to relevant data and participated in the drafting, review, and approval of this abstract. No honoraria or payments were made for authorship. Medical writing support was provided by Helena Patsos, PhD, of 2 the Nth (Cheshire, UK) and was funded by AbbVie.

This abstract was previously presented at EULAR 2023.

Efficacy and Safety of Upadacitinib in Patients with Active Non-radiographic Axial Spondyloarthritis: 2-Year Data from the Phase 3 SELECT-AXIS 2 Study

Filip Van den Bosch¹, Atul Deodhar², Denis Poddubnyy³, Walter P. Maksymowych⁴, Désirée van der Heijde⁵, Tae-Hwan Kim⁶, Mitsumasa Kishimoto⁷, Xenofon Baraliakos^{8,9}, Yihan Li¹⁰, Ivan Lagunes-Galindo¹⁰, In-Ho Song¹⁰, Peter Wung¹⁰, Anna Shmigel¹⁰

¹Department of Internal Medicine and Pediatrics, Ghent University, VIB Center for Inflammation Research, Ghent, Belgium

²Division of Arthritis & Rheumatic Diseases, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, United States

³Department of Gastroenterology, Infectious Diseases and Rheumatology, Charité Universitätsmedizin, Berlin, Germany

⁴Department of Medicine, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada

⁵Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Niederlande

⁶Department of Rheumatology, Hanyang University Hospital for Rheumatic Diseases, Seoul, Korea, Rep. of South

⁷Department of Nephrology and Rheumatology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

⁸Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Herne, Germany

⁹Ruhr-University Bochum, Bochum, Germany

¹⁰AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, United States

Einleitung:

Upadacitinib (UPA) has demonstrated efficacy compared with placebo (PBO) in patients (pts) with nr-axSpA in the SELECT-AXIS 2 study.¹⁻³

Objectives: To assess the 2-year (wk 104) safety and efficacy of UPA 15 mg once daily in pts with nr-axSpA in SELECT-AXIS 2.

Methoden:

In the SELECT-AXIS 2 nr-axSpA study pts who completed the 52-wk double-blind PBO-controlled period could enter a long-term extension (LTE) for an additional 52 wks and receive open-label UPA 15 mg QD^{1,2}. Efficacy and safety including disease activity, back pain and quality of life were assessed. Active inflammation on MRI (SPARCC) and radiographic progression (mSASSS) were assessed. Treatment-emergent adverse events are presented as exposure-adjusted event rates (events/100 patient-years [E/100 PY]).

Ergebnisse:

Of 314 pts at study entry, 271 entered the LTE (n=133; PBO to UPA, n=138) and 239 (76.1%) completed 104 wks (continuous UPA, n=123; PBO to UPA, n=116). Response rates for ASAS40, ASDAS LDA and ID were maintained from wk 52 to wk 104 in the continuous UPA group; in the PBO to UPA group response rates were similar to the continuous UPA group at wk 104 (Figure 1). Improvements from BL to wk 104 were for total back pain (-4.47 vs -4.32, respectively), nocturnal back pain (-4.33 vs -4.37), ASQoL (-7.37 vs -6.69) and ASAS HI (-4.85 vs -4.25). Changes from BL to wk 104 in mSASSS scores were 0.00 and 0.02 for continuous UPA and PBO to UPA, respectively. Only one pt showed radiographic progression (change from BL in mSASSS ≥ 2). Rates of serious AEs and AEs leading to discontinuation of study drug were 8.7 and 5.3 E/100 PY, respectively, no deaths occurred (Figure 2). Rates of MACE, VTE, and malignancy (excluding non-melanoma skin cancer) were 0.5, 0.8, and 0.3 E/100 PY, respectively, and in line with UPA 15 mg QD treatment in other rheumatologic indications.⁴

Schlussfolgerung:

Through wk 104, sustained improvement in efficacy was observed in pts who received continuous UPA and who switched from PBO to UPA at wk 52. UPA 15 mg QD was generally well tolerated through 104 wks and no new safety signals were identified.

Quellenangaben:

1. Deodhar A et al. Lancet 2022;400:369–79.
2. Van den Bosch F et al. EULAR 2023:PO80250.
3. Burmester GR et al. EULAR 2023:POS0657.
4. Burmester GR et al. RMD Open 2023;9:e002735.

Offenlegungserklärung:

Filip Van den Bosch: has received speaker and/or consulting fees from AbbVie, Amgen, Galapagos, Janssen, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma.

Atul Deodhar: has received grant/research support from AbbVie, BMS, Celgene, Lilly, MoonLake, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma; and honoraria or consultation fees from AbbVie, BMS, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma.

Denis Poddubnyy: has received research support from AbbVie, Lilly, MSD, Novartis, and Pfizer; and consulting fees, speaking fees, and/or honoraria from AbbVie, Biocad, BMS, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, Lilly, MSD, Medscape, MoonLake, Novartis, Peervoice, Pfizer, Roche, Samsung Bioepis, and UCB Pharma.

Walter P. Maksymowych: has received grant/research support from AbbVie, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma; consulting fees, speaking fees, and/or honoraria fees from AbbVie, BMS, Celgene, Galapagos, Gilead, Janssen, Lilly, Medscape, Novartis, Peervoice, Pfizer, and UCB Pharma; is Chief Medical Officer of CARE Arthritis Limited; and has received royalties or licences from Augurex for the 14-3-3eta diagnostic biomarker.

Désirée van der Heijde: has received consulting fees from AbbVie, ArgenX, Bayer, BMS, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Takeda, and UCB Pharma; is an editorial board member of the Journal of Rheumatology, an editorial board member of RMD Open, an associate editor for the Annals of Rheumatic Diseases, an advisor for the Assessment of Axial Spondyloarthritis international Society, and the director of Imaging Rheumatology BV.

Tae-Hwan Kim: has received speaker fees from AbbVie, Celltrion, Kirin, Lilly, and Novartis.

Mitsumasa Kishimoto: has received 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 Pharma.

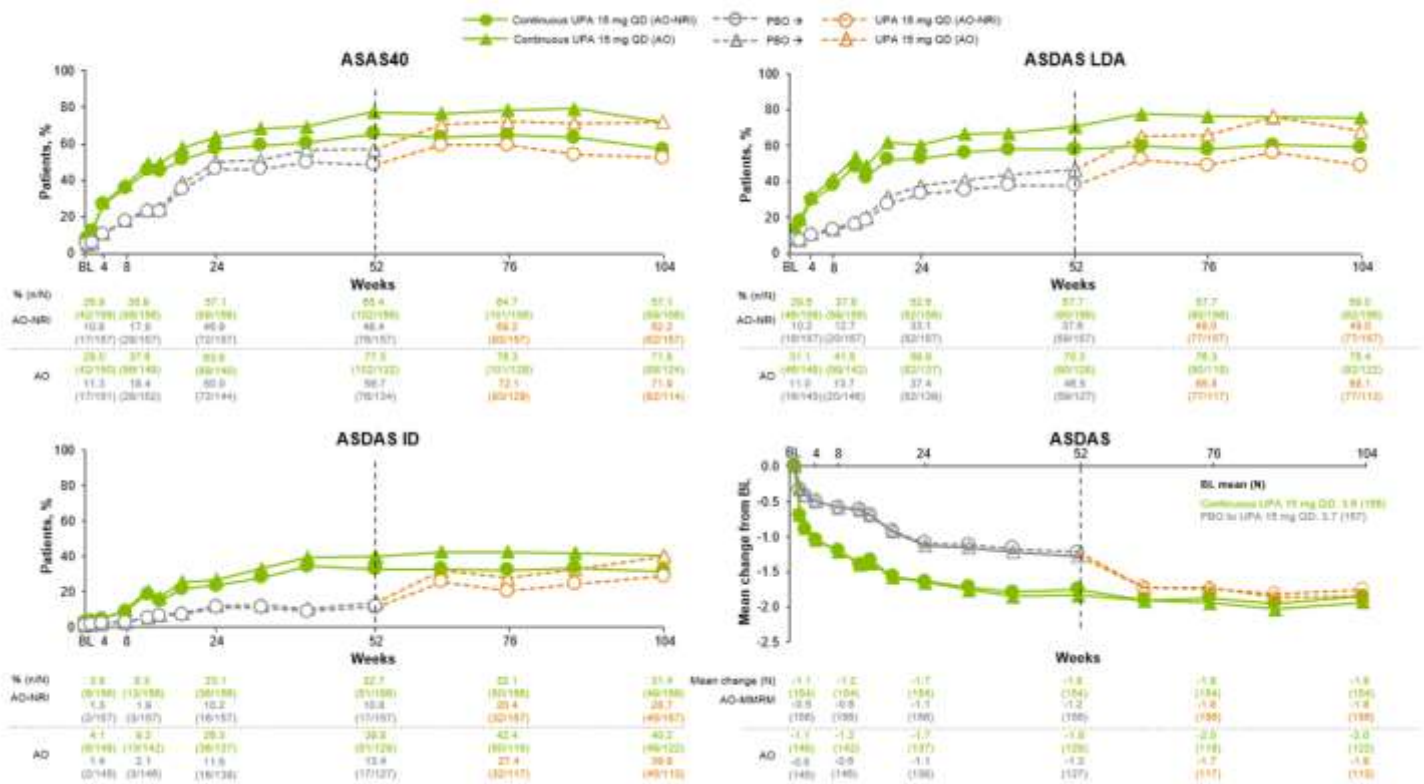
Xenofon Baraliakos: has received grant/research support from AbbVie and Novartis; consulting fees from AbbVie, BMS, Chugai, MSD, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma; speakers' bureau fees from AbbVie, BMS, Celgene, Chugai, Merck, Novartis, Pfizer, and UCB Pharma; is an editorial board member of the Annals of Rheumatic Diseases; is the ASAS President; and is the EULAR President-elect.

Yihan Li, Ivan Lagunes-Galindo, In-Ho Song, Peter Wung, and Anna Shmagel: are employees of AbbVie and may own stock or options.

AbbVie and the authors thank the participants, study sites, and study investigators who are participating in this study. AbbVie funded this study and contributed to its design, research, analysis, data collection, interpretation of data, and the review and approval of this abstract. All authors had access to relevant data and participated in the drafting, review, and approval of this abstract. No honoraria or payments were made for authorship. Medical writing support was provided by Amy Hall, MSc, of 2 the Nth (Cheshire, UK) and was funded by AbbVie.

This abstract has previously been submitted to EULAR 2024, where it is currently under consideration.

Figure 1. Efficacy over 104 weeks^a

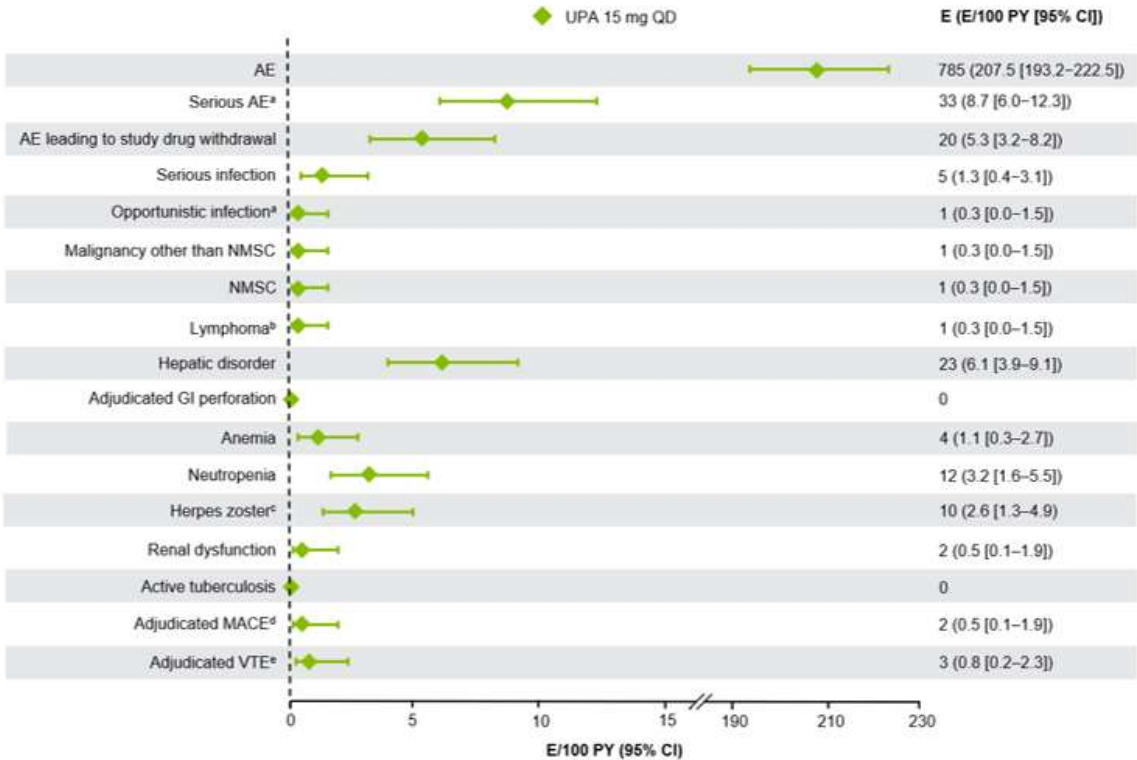


^aPatients initially randomized to receive double-blind PBO switched to open-label UPA at week 52.

AO, as observed; AO-MMRM, AO with mixed model repeated measures for missing data; AO-NRI, AO

with non-responder imputation for missing data; ASASA40, $\geq 40\%$ improvement in ASAS criteria; BL, baseline; ID, inactive disease; LDA, low disease activity; PBO, placebo; QD, once daily; UPA, upadacitinib.

Figure 2. Treatment-emergent adverse events



^aExcluding tuberculosis and herpes zoster. ^bAE of atypical lymphocytes (transient laboratory phenomenon; not true lymphoma). ^cNo serious AEs of herpes zoster were reported. ^dDefined as cardiovascular death (includes acute myocardial infarction, sudden cardiac death, heart failure, cardiovascular procedure-related death, death due to cardiovascular hemorrhage, fatal stroke, pulmonary embolism, and other cardiovascular causes), non-fatal myocardial infarction, and non-fatal stroke. ^eIncludes deep vein thrombosis and pulmonary embolism (fatal and non-fatal).

AE, adverse event; CI, confidence interval; E, event; GI, gastrointestinal; NMSC, non-melanoma skin cancer; PY, patient-years; QD, once daily; UPA, upadacitinib.

Therapieretentionsrate von TNFi Bio-Original im Vergleich zu Biosimilar bei axSpA und PsA in der rheumatologischen Routineversorgung in Deutschland

Anja Weiß¹, Frank Behrens^{2,3}, Matthias E. Worsch⁴, Katharina Pagel⁵, Georg Schett⁶, Anja Strangfeld^{1,7}, Anne Regierer¹

¹Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Programmbereich Epidemiologie und Versorgungsforschung, Berlin, Germany

²Universitätsklinik Frankfurt, Rheumatologie, Frankfurt, Germany

³Fraunhofer Institut, ITMP, Frankfurt, Germany

⁴Praxis für Rheumatologie, Mühlhausen, Germany

⁵Praxis für Rheumatologie, Hoppegarten, Germany

⁶Universitätsklinikum Erlangen, Klinik für Innere Medizin 3, Rheumatologie und Immunologie, Erlangen, Germany

⁷Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Einleitung:

Seit ihrer Marktzulassung werden TNFi-Biosimilars (BS) in Deutschland zunehmend bei axSpA und PsA eingesetzt. Die behördliche Zulassung basiert auf einem Nachweis der Gleichwertigkeit mit dem Bio-Original (BO). Es gibt bisher noch nicht viele Daten aus der Routineversorgung über die Retentionsraten von TNFi BS im Vergleich zu BO bei Patient:innen mit axSpA oder PsA.

Methoden:

RABBIT-SpA ist eine prospektive longitudinale Kohorte, die axSpA- und PsA- Patient:innen umfasst, die zu Beginn einer neuen konventionellen oder b/tsDMARD-Behandlung eingeschlossen wurden. Alle Patient:innen mit einem dokumentierten Beginn einer TNFi-Erstlinientherapie in RABBIT-SpA wurden in diese Analyse einbezogen. Anhand deskriptiver Statistiken wurden Patient:innen, die mit Etanercept BO und Etanercept BS bzw. Adalimumab BO und Adalimumab BS als Erstlinientherapie behandelt wurden, sowie die Abbruchgründe verglichen. Die Therapieretentionsrate wurde anhand einer Überlebensanalyse verglichen. Andere Gründe für den Behandlungsabbruch als mangelnde Wirksamkeit (einschließlich nichtmedizinischer Wechsel) wurden zensiert.

Ergebnisse:

771 axSpA- und 620 PsA- Patient:innen wurden in die Analyse eingeschlossen. Die Ausgangscharakteristika waren bei den mit BO und BS behandelten Patient:innen ähnlich (Tabelle 1). Der Anteil der axSpA-Patient:innen, die nach 6 Monaten eine niedrige ASDAS-Krankheitsaktivität

(ASDAS \leq 2,0) erreichten, betrug 59%/77% bei Etanercept BO/Etanercept BS und 66%/59% bei Adalimumab BO/Adalimumab BS. Der Anteil der PsA-Patient:innen, die nach 6 Monaten eine niedrige DAPSA-Krankheitsaktivität (DAPSA \leq 14) erreichten, betrug 73%/57% bei Etanercept BO/Etanercept BS und 61%/64% bei Adalimumab BO/Adalimumab BS. Von den mit BO behandelten Patient:innen wechselten 51 % aus nichtmedizinischen Gründen zu BS. Nach Zensurierung dieser nichtmedizinischen Wechsel waren die Retentionsraten zwischen BO und BS bei axSpA und PsA sowie bei Etanercept und Adalimumab ähnlich (Abbildung 1a und b).

Schlussfolgerung:

Bei axSpA- und PsA-Patient:innen, die TNFi als Erstlinientherapie erhielten, war die Therapieretentionsrate zwischen BO und BS sehr ähnlich. Die Ergebnisse stehen im Einklang mit den Daten aus den klinischen Studien. Diese Ergebnisse sprechen für die Gleichwertigkeit von BO und ihren jeweiligen BS.

Offenlegungserklärung:

RABBIT-SpA wird gemeinschaftlich gefördert durch AbbVie, Amgen, Biogen, Celltrion, Hexal, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, UCB und Viatrix. Die Studienleitung am DRFZ besitzt die volle akademische Freiheit.

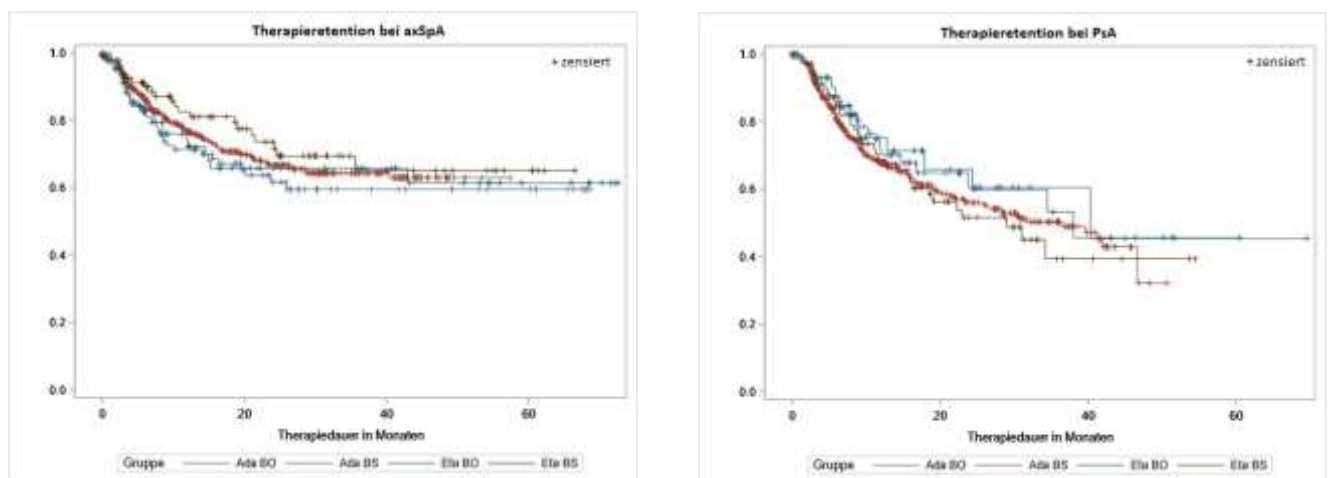


Abbildung 1: Therapieretentionsrate in a) axSpA und b) PsA

Tabelle 1: Patientencharakteristika bei Einschluss ins Register

| Parameter | axSpA | | | | PsA | | | |
|---|----------------|----------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | Eta BO n=95 | Eta BS n=96 | Ada BO n=137 | Ada BS n=443 | Eta BO n=48 | Eta BS n=80 | Ada BO n=75 | Ada BS n=417 |
| Frauen, n (%) | 41 (43) | 47 (49) | 53 (39) | 188 (42) | 27 (56) | 52 (65) | 36 (48) | 239 (57) |
| Alter in Jahren, MW (SD) | 43.7 (12.1) | 46.7 (13.7) | 43.3 (11.7) | 43.8 (13.1) | 50.4 (12.1) | 54.7 (11.7) | 48.8 (11.1) | 52.4 (13.2) |
| BMI, MW (SD) | 28.3 (5.4) | 27.1 (4.6) | 26.8 (4.8) | 26.7 (5.1) | 28.6 (6.3) | 29.1 (6.9) | 29 (6.5) | 28.9 (6.2) |
| Symptombdauer in Jahren, MW (SD) | 11.2 (9.8) | 12.1 (11.6) | 12.2 (10.8) | 11.8 (10.2) | 9.6 (7.6) | 10.8 (10.9) | 8.8 (6.6) | 8.9 (9.4) |
| HLA-B27 positiv, n (%) | 65 (72) | 65 (69) | 101 (74) | 316 (75) | 3 (9) | 7 (16) | 9 (20) | 44 (17) |
| CRP ≥5mg/L, n (%) | 47 (59.5) | 33 (38.8) | 70 (54.3) | 178 (44.5) | 18 (43.9) | 24 (33.3) | 27 (40.9) | 143 (36) |
| Enthesitis, n (%) | 21 (22) | 14 (15) | 22 (16) | 70 (16) | 13 (27) | 14 (18) | 14 (19) | 93 (23) |
| Arthritis, n (%) | 19 (20) | 22 (23) | 39 (29) | 123 (28) | 34 (70.8) | 49 (61.3) | 34 (45.3) | 265 (64.2) |
| betroffene Körperoberfläche, MW (SD) | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 6.8 (10.1) | 4.8 (7.7) | 9.3 (19.2) | 7 (12.1) |
| ASDAS, MW (SD) | 2.9 (0.8) | 2.7 (0.9) | 2.8 (1) | 2.7 (1.1) | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. |
| DAPSA, MW (SD) | n.d. | n.d. | n.d. | n.d. | 25.2 (11.2) | 22.6 (15.1) | 20.4 (15.2) | 20.7 (11.9) |
| globales Arzturnteil NRS 0-10, MW (SD) | 5.9 (2.1) | 4.9 (2.1) | 5.5 (1.9) | 4.9 (2.4) | 5.6 (1.8) | 4.4 (2) | 4.7 (2.4) | 4.8 (2) |
| globales Patientenurteil NRS 0-10, MW (SD) | 5.9 (2.5) | 5.9 (2.2) | 5.6 (2.4) | 5.6 (2.6) | 5.8 (2.1) | 5.4 (2.5) | 5.3 (2.6) | 5.7 (2.4) |
| Patient: Schmerz NRS 0-10, MW (SD) | 5.6 (2.5) | 5.7 (2.2) | 5.5 (2.2) | 5.5 (2.5) | 5.7 (2) | 5.3 (2.5) | 5.4 (2.7) | 5.5 (2.5) |

SpA.33

Die Bimekizumab-Behandlung zeigt bei Patient:innen mit aktiver Psoriasis-Arthritis nachhaltige Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der körperlichen Funktion und der Arbeitsproduktivität: 2-Jahres-Ergebnisse von zwei Phase-III-Studien

Laure Gossec¹, Philip J. Mease², Peter Nash³, Lars Erik Kristensen⁴, William Tillett^{5,6}, Barbara Ink⁷, Rajan Bajracharya⁷, Jason Coarse⁸, Jérémy Lambert⁹, Nikos Lyris⁷, Frank Behrens¹⁰, Dafna D. Gladman¹¹

¹Sorbonne Universite and Pitie-Salpetriere Hospital, Paris, France

²Swedish Medical Center/Providence St. Joseph Health and University of Washington, Department of Rheumatology, Seattle, United States

³Griffith University, School of Medicine, Brisbane, Australia

⁴Copenhagen University Hospital, The Parker Institute, Bispebjerg und Frederiksberg, Denmark

⁵Royal National Hospital of Rheumatic Diseases, Bath, Vereinigtes Königreich

⁶University of Bath, Department of Life Sciences, Centre for Therapeutic Innovation, Bath, Vereinigtes Königreich

⁷UCB Pharma, Slough, Vereinigtes Königreich

⁸UCB Pharma, Morrisville, United States

⁹UCB Pharma, Colombes, France

¹⁰Division of Rheumatology, Immunology, Inflammation Medicine, University Hospital and Fraunhofer Institute for Translational Medicine & Pharmacology ITMP, Fraunhofer Cluster of Excellence Immune-Mediated Diseases CIMD, Goethe University, Frankfurt am Main, Germany

¹¹University of Toronto, Schroeder Arthritis Institute, Krembil Research Institute, Toronto Western Hospital, University Health Network, Toronto, Canada

Introduction:

Bimekizumab (BKZ) führte bei Patient:innen (Pt) mit Psoriasis-Arthritis (PsA) innerhalb von einem Jahr (J) zu Verbesserungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) und Arbeitsproduktivität.^{1,2} PsA beeinträchtigt die HRQoL und Arbeitsproduktivität.^{3,4}

Methods:

In den Studien BE OPTIMAL (an bDMARD-naiven Patient:innen) und BE COMPLETE (an TNFi-vorbehandelten Patient:innen [TNFi-IR]) wurde die Behandlung mit BKZ 160mg alle 4 Wochen (Q4W) bei PsA-Patient:innen beurteilt. Beide Studien waren bis zur Woche 16 (W16) placebokontrolliert (PBO), danach wurden die PBO-Patient:innen umgestellt zu BKZ (PBO/BKZ). BE OPTIMAL umfasste einen Referenzarm (Adalimumab [ADA] 40mg Q2W). Patient:innen, die BE OPTIMAL W52/BE COMPLETE W16 abschlossen, waren für die Teilnahme an BE VITAL (Open-Label-Extension) geeignet.

Es werden Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (CfB) gemäß dem Short-Form 36-Item Health Survey Physical (SF-36 PCS) berichtet. Die Responder-Raten wurden anhand des Gesamt-Scores aus dem PsA Impact of Disease-12 item (PsAID-12) (Rückgang gegenüber BL ≥ 3) und des Health Assessment Questionnaire-Disability Index (HAQ-DI; minimaler klinisch-relevanter Unterschied: Rückgang gegenüber BL $\geq 0,35$ und normativer Zustand $\leq 0,5$) bewertet. Die Arbeitsproduktivität wurde aus dem Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: Specific Health Problem v2.0 (WPAI:SHP) abgeleitet.^{5,6}

Results:

Beim Data Cut-Off hatten 710/852 (83,3%) und 330/400 (82,5%) Pt in BE OPTIMAL/BE COMPLETE W104/88 abgeschlossen.

In beiden Studien blieben die Verbesserungen in W52/40 unter BKZ in Bezug auf HRQoL/Gesundheitszustand/körperliche Funktion bis W104/88 erhalten. PBO/BKZ-Pt erzielten bis W52/40 vergleichbare Verbesserungen, die bis zu W104/88 anhielten (**Tabelle**). ADA/BKZ-Pt zeigten nach der Umstellung von W52 bis W104 im Allgemeinen anhaltende Verbesserungen.

Die WPAI:SHP-Baseline-Scores wiesen auf eine eingeschränkte Arbeitsproduktivität hin: Die mittlere Gesamtarbeitsbeeinträchtigung lag in allen Studien und Behandlungsarmen zwischen 34,2% und 40,7%. Die nach 1 Jahr beobachteten Verbesserungen der Arbeitsproduktivität hielten bei BKZ- und PBO/BKZ-Pt (beide Studien) bis zu 2 Jahre an. In BE OPTIMAL blieben die Ansprechraten aus W52 nach der Umstellung bis W104 bei ADA/BKZ-Pt stabil. Die Trends für „Präsentismus“ und „Aktivitätsbeeinträchtigung“ waren in beiden Studien vergleichbar (**Abbildung**).

Conclusion:

Die klinisch relevanten Verbesserungen bei den Messungen von HRQoL/Gesundheitszustand/körperliche Funktion/Präsentismus/Gesamtarbeitsbeeinträchtigung/Aktivitätsbeeinträchtigung,⁵ wurden mit BKZ unabhängig von einer vorausgehenden bDMARD-Behandlung bis zu 2 Jahre aufrechterhalten. Die Patient:innen, die in W52 umgestellt wurden (ADA/BKZ), zeigten bis zu 2 Jahre anhaltende Verbesserungen.

References:

1. Gladman DD. Arthritis Rheumatol 2023;75:(suppl9)
2. Mease PJ. Arthritis Rheumatol 2023;75:(suppl9)
3. Gudu T. Expert Rev Clin Immunol 2018;14:405–17
4. Husni ME. Semin Arthritis Rheum 2017;47:351–60
5. Tillett W. Rheumatol Ther 2019;6:379–91
6. Reilly Associates. WPAI:SHP V2.0 (updated 18/8/2010). Available from: http://www.reillyassociates.net/WPAI_SHP.html.

Disclosure Statement:

Finanzierung durch UCB Pharma. Redaktionelle Unterstützung durch Costello Medical und finanziert durch UCB Pharma.

Offenlegungen:

LG: Stipendien von AbbVie, Biogen, Eli Lilly, Novartis, Sandoz und UCB Pharma; persönliche Honorare von AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Sandoz und UCB Pharma.

PJM: Forschungsstipendien von AbbVie, Acelyrin, Amgen, BMS, Celgene, Eli Lilly, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer, Sun Pharma und UCB Pharma; Beratungsgebühren von AbbVie, Acelyrin, Aclaris, Amgen, BMS, Boehringer Ingelheim, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, MoonLake Pharma, Novartis, Pfizer, Sun Pharma, Takeda, UCB Pharma und Ventyx; Referenten-Büro für AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB Pharma.

PN: Stipendien für Forschung und klinische Studien sowie Honorare für Beratung und Vorträge im Auftrag von Abbvie, BMS, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, Novartis, Pfizer, Samsung, Sanofi und UCB Pharma.

LEK: Vortrags- und Beratungshonorare von AbbVie, Amgen, Biogen, BMS, Eli Lilly, Gilead, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; IIT-Forschungsstipendien von AbbVie, Eli Lilly, Novartis, Novo und UCB Pharma.

WT: Forschungsstipendien, Beratungshonorare, Vortragshonorare und/oder Honorare von AbbVie, Amgen, BMS, Celgene, Eli Lilly, GSK, Janssen, MSD, Novartis, Ono Pharma, Pfizer und UCB Pharma.

BI: Mitarbeiterin von UCB Pharma; Anteilseignerin von AbbVie, GSK und UCB Pharma.

RB, JC, JL und NL: Mitarbeiter und Anteilseigner von UCB Pharma.

FB: Berater und/oder Referent und/oder Prüfartz für AbbVie, Affibody, Amgen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Chugai, Eli Lilly, Genzyme, GSK, Janssen, MSD, MoonLake, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi und UCB Pharma.

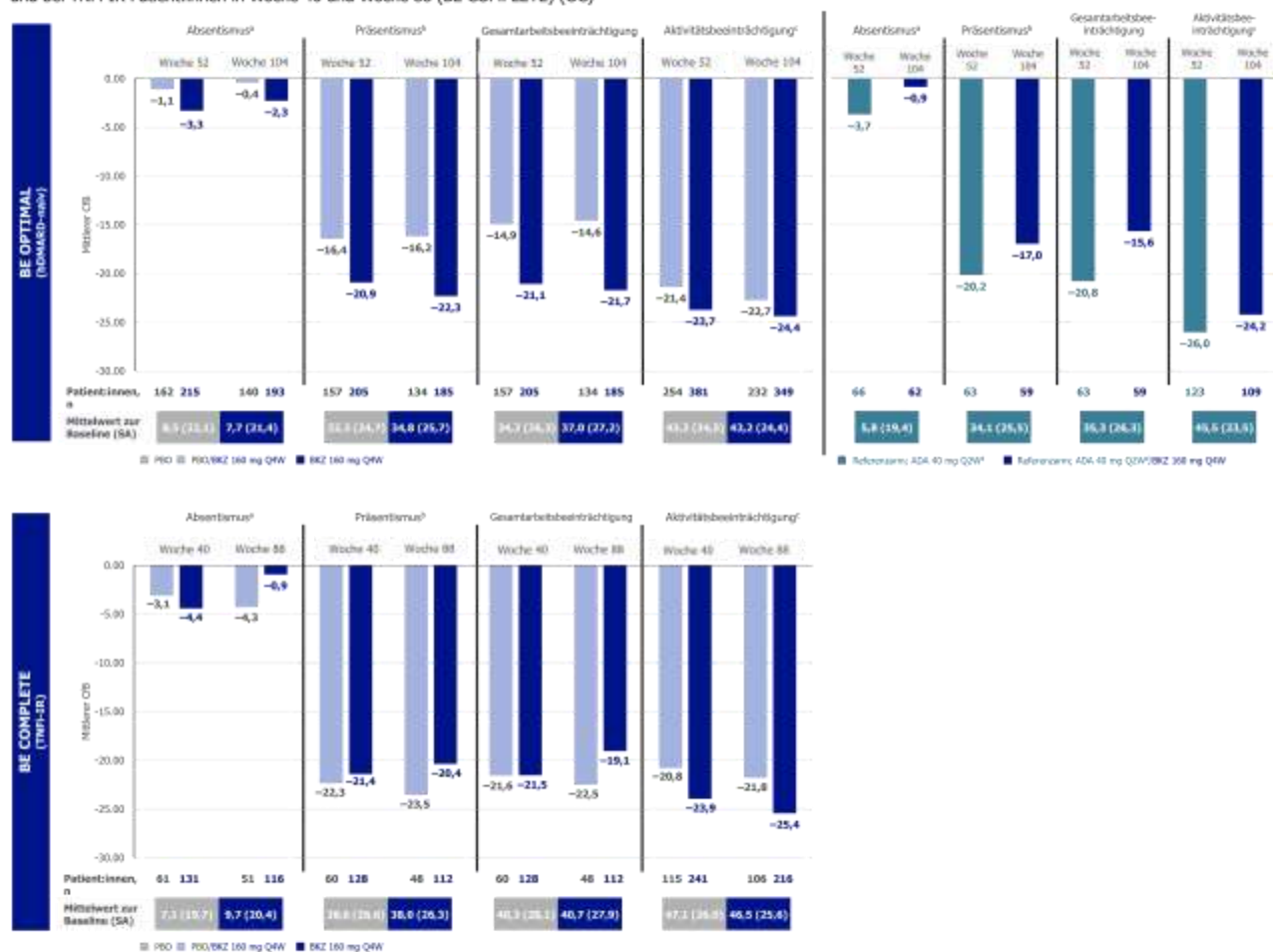
DDG: Beraterin und/oder erhielt Zuschüsse von AbbVie, Amgen, BMS, Eli Lilly, Gilead, Galapagos, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB Pharma.

Tabelle. Messungen von gesundheitsbezogener Lebensqualität, körperlicher Funktion und Gesundheitszustand zur Baseline, in W52/40 und in W104/88 (MI, NRI)

| | BE OPTIMAL (bDMARD-naiv) | | | | | | BE COMPLETE (TNFI-IR) | | | |
|--|-----------------------------|-------------------|-------------------------|-------------------|---|------------------|-----------------------------|------------------|-------------------------|-------------------|
| | PBO/BKZ 160 mg Q4W n=281 | | BKZ 160 mg Q4W n=431 | | ADA 40 mg Q2W/ BKZ 160 mg Q4W n=140 | | PBO/BKZ 160 mg Q4W n=133 | | BKZ 160 mg Q4W n=267 | |
| | Woche 52 | Woche 104 | Woche 52 | Woche 104 | Woche 52 | Woche 104 | Woche 40 | Woche 88 | Woche 40 | Woche 88 |
| SF-36 PCS [MI] zur Baseline, Mittelwert (SE) | 36,9 (0,6) | | 30,1 (0,5) | | 37,6 (0,7) | | 35,9 (0,9) | | 36,4 (0,5) | |
| SF-36 PCS CB [MI], Mittelwert (SE) | +8,4 (0,6) | +8,5 (0,6) | +8,1 (0,5) | +8,0 (0,5) | +9,0 (0,9) | +8,9 (1,0) | +7,2 (0,9) | +7,7 (1,0) | +8,4 (0,6) | +8,9 (0,7) |
| PsAID-12-Gesamtscore Responder (Rückgang ggü. Baseline ≥ 3) [NRI] ^b % (n/N) | 44,4 (88/198) | 40,4 (80/198) | 48,6 (144/296) | 44,9 (133/296) | 45,0 (50/111) | 45,9 (51/111) | 40,6 (41/101) | 43,6 (44/101) | 48,5 (96/198) | 52,0 (103/198) |
| HAQ-DI MCID [NRI] ^c % (n/N) | 56,6 (125/221) | 53,4 (118/221) | 56,9 (181/318) | 52,5 (167/318) | 59,1 (68/115) | 50,4 (58/115) | 50,0 (55/110) | 53,6 (59/110) | 52,4 (121/231) | 53,7 (124/231) |
| Normativer Zustand zur Baseline gemäß HAQ-DI [NRI] ^d % (n/N) | 32,4 (91/281) | | 36,7 (158/431) | | 31,4 (44/140) | | 29,5 (39/133) | | 28,8 (77/267) | |
| Normativer Zustand gemäß HAQ-DI [NRI] ^e % (n/N) | 57,7 (162/281) | 54,8 (154/281) | 57,1 (246/431) | 54,1 (233/431) | 60,0 (84/140) | 53,6 (75/140) | 43,6 (58/133) | 45,9 (61/133) | 55,4 (148/267) | 52,1 (139/267) |

Randomisiertes Setting. In BE OPTIMAL wurden die Patient:innen im Verhältnis 3:2:1 randomisiert zu: BKZ 160 mg Q4W:PBO:Referenzarm (ADA 40 mg Q2W). In BE COMPLETE wurden die Patient:innen im Verhältnis 2:1 zu BKZ 160 mg Q4W:PBO randomisiert. In beiden Studien wurden die PBO-Patient:innen in Woche 16 zu BKZ 160 mg Q4W umgestellt. In BE OPTIMAL wurden Patient:innen, die ADA 40 mg Q2W erhielten, in Woche 52 zu BKZ 160 mg Q4W umgestellt. [a] Referenzarm; die Studienstärke ist nicht für statistische Vergleiche zwischen ADA und BKZ oder PBO geeignet. [b] Rückgang des PsAID-12-Gesamt-Scores um ≥ 3 gegenüber dem Ausgangswert bei Patient:innen mit einem PsAID-12-Gesamt-Score von ≥ 3 zur Baseline. [c] Rückgang des HAQ-DI gegenüber dem Ausgangswert um $\geq 0,35$ bei Patient:innen mit einem HAQ-DI von $\geq 0,35$ zur Baseline. [d] HAQ-DI $\leq 0,5$. ADA: adalimumab; bDMARD (biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drug): biologisches krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum; BKZ: Bimekizumab; CB (Change from Baseline): Veränderung gegenüber dem Ausgangswert; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire Disability Index; MCID (minimal clinically important difference): minimaler klinisch relevanter Unterschied; MI: Mehrfach-Imputation; NRI: Non Responder Imputation; PBO: Placebo; PCS (Physical Component Summary): Zusammenfassung der physischen Komponenten; PsA: Psoriasis-Arthritis; PsAID-12: Fragebogen PsA Impact of Disease 12 item; Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; SE (standard error): Standardfehler; SF 36: Short Form 36-Item Health Survey; TNFI-IR: Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFI).

Abbildung. Mittlere Veränderung der Arbeitsproduktivität gegenüber dem Ausgangswert bei bDMARD-naïven Patient:innen in Woche 52 und Woche 104 (BE OPTIMAL) und bei TNFi-IR-Patient:innen in Woche 40 und Woche 88 (BE COMPLETE) (OC)



Randomisiertes Setting. In BE OPTIMAL wurden die Patient:innen im Verhältnis 3:2:1 randomisiert: BKZ 160 mg Q4W; PBO/Referenzarm (ADA 40 mg Q2W). In BE COMPLETE wurden die Patient:innen im Verhältnis 2:1 randomisiert: BKZ 160 mg Q4W; PBO. In beiden Studien wurden die PBO-Patient:innen in Woche 16 zu BKZ 160 mg Q4W umgestellt. In BE OPTIMAL wurden die Patient:innen, die ADA 40 mg Q2W erhielten, in Woche 52 zu BKZ 160 mg Q4W umgestellt. Eine negative Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bedeutet eine Verringerung des Scores und somit eine Verbesserung für die Patient:innen. [a] Aufgrund von PsA verkürzte Arbeitszeit; [b] Beeinträchtigung während der Arbeit aufgrund von PsA; [c] Fähigkeit, regelmäßige, nicht arbeitsbezogene Aktivitäten nachzugehen (z. B. Kinderbetreuung); [d] Referenzarm; Studienstärke nicht für statistische Vergleiche von ADA mit BKZ oder PBO geeignet. ADA: adalimumab; bDMARD (biologic Disease-modifying antirheumatic Drug): biologische krankheitsmodifizierende Antirheumatika; BKZ: Bimekizumab; OC (Change from Baseline): Veränderung gegenüber dem Ausgangswert; DC (Observed Case): beobachteter Fall; PBO: Placebo; PsA: Psoriasis-Arthritis; Q2W: alle 2 Wochen; Q4W: alle 4 Wochen; SA: Standardabweichung; TNFi IR: Unzureichendes Ansprechen oder Unverträglichkeit gegenüber Tumornekrosefaktor-Inhibitoren (TNFi).

Dysregulation of amino acid and lipid metabolism in axial and peripheral spondyloarthritis

Constantin Remus¹, Meike Hoffmeister¹, Inga Claus¹, Selina Strathmeyer², Steffen Heelemann², Werner Dammermann¹, Oliver Ritter¹, Daniel Patschan¹, susann patschan¹

¹Medical School Brandenburg, Brandenburg, Germany

²lifespın, Regensburg, Germany

Introduction:

Spondyloarthritis (SpA), also known as seronegative spondylarthropathy, can be classified into axial or peripheral types according to established criteria. In recent years, metabolomics has been increasingly used to identify potential biomarkers and investigate the underlying mechanisms of inflammatory and non-inflammatory diseases. The aim of this study was to perform metabolomic profiles in both axial and peripheral SpA patients in comparison to healthy subjects.

Methods:

Observational, cross-sectional study that included patients with both axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis: AS - respectively axSpA and nr-axSpA) and peripheral spondyloarthritis (psoriatic arthritis: PsA). Healthy individuals, matched for age and gender, were included as controls. Metabolomic profiling was conducted using a Bruker AVANCE NEO 600 MHz NMR spectrometer. The spectra obtained were Fourier transformed using TopSpin software (version 4.0, Bruker Biospin, Germany). All spectra were automatically phased and subjected to baseline correction. Subsequently, the spectra were analyzed using the proprietary Profiler software (version 1.4_Blood, lifespın GmbH, Germany) and a quantitative metabolite list was generated.

Results:

A total of 50 patients with AS and 50 individuals with PsA were included in the study, with 164 individuals serving as controls. In the group of patients with AS, there were significant differences in 46 metabolites predominantly related to amino acid and lipid metabolism compared to healthy controls. PsA subjects showed differences in a total of 31 metabolites compared to controls. However, only two differences were found between AS and PsA, specifically in glucose and glycerol levels. No differences were identified within the SpA cohorts in terms of disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) management.

Conclusion:

Our data indicate significant aberrations in amino acid and lipid metabolism in SpA patients. The large number of identified metabolites opens up promising perspectives, not only regarding the identification of new SpA biomarkers but also in terms of understanding the pathophysiology of these chronic inflammatory diseases more in detail.

Rasch verbesserte Fatigue durch Guselkumab geht mit Langzeit-Krankheitskontrolle einher bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis und ausgeprägter Fatigue: Post-hoc-Analysen einer Teilpopulation einer randomisierten, kontrollierten Phase-3-Studie mit Guselkumab bei Biologika-näiven Patienten (DISCOVER-2)

Dafna Gladman¹, Xenofon Baraliakos², Michael Starr³, Roberto Ranza⁴, Rampakakis Emmanouil^{5,6}, Natalie J Shiff^{7,8}, Francois Nantel⁹, Chenglong Han¹⁰, Andrew Östör^{11,12}, Philip J. Mease¹³

¹Department of Medicine University of Toronto, Schroeder Arthritis Institute, Toronto, ON, Canada

²Ruhr-University Bochum, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Bochum, Germany

³McGill University Health Center, Division of Rheumatology, Montreal, QC, Canada

⁴Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, Minas Gerais, Brazil

⁵McGill University, Department of Pediatrics, Montreal, QC, Canada

⁶JSS Medical Research, Montreal, QC, Canada

⁷Janssen Scientific Affairs, LLC, Immunology, Horsham, PA, United States

⁸University of Saskatchewan, Community Health and Epidemiology, Saskatoon, SK, Canada

⁹Nantel Medsci Consult, Montreal, QC, Canada

¹⁰Janssen Scientific Affairs, LLC, Spring House, PA, United States

¹¹Monash University & Emeritus Research, Cabrini Medical Centre, Melbourne, Australia

¹²Australian National University, Canberra, Australia

¹³Providence St. Joseph Health and University of Washington, Swedish Medical Center, Department of Rheumatology Research, Seattle, WA, United States

Einleitung:

PsA-Patienten berichten häufig über Fatigue, einem belastenden Krankheitssymptom. Der IL-23p19-Inhibitor Guselkumab (GUS) bewirkt eine bedeutsame und anhaltende Verringerung der Fatigue über ein Jahr, unabhängig von anderen klinischen Endpunkten.^{1,2} Wir zeigten bereits, dass eine frühe Verbesserung der Fatigue auch deren „Clinically Meaningful Improvement“ (CMI) nach 2 Jahren vorhersagt.³ Der Zusammenhang zwischen früher Fatigue-Verbesserung und allgemeiner Krankheitskontrolle nach 1 Jahr wurde anhand einer Subpopulation PsA Patienten mit ausgeprägter Fatigue zu BL untersucht.

Methoden:

DISCOVER-2 randomisierte (1:1:1) bionäive Erwachsene mit aktiver PsA (≥ 5 geschwollene und ≥ 5 druckschmerzhafte Gelenke, CRP $\geq 0,6$ mg/dl) auf GUS 100mg alle 4 Wochen (Q4W), GUS bei W0, W4, dann alle 8 Wochen (Q8W), oder Placebo. Patienten mit FACIT-Fatigue(F) Score ≤ 43 ³ wurden analysiert. ROC-Analysen (gepoolt GUS Q4W/Q8W), Nutzung des Youden-Index, um optimale FACIT-F-Schwellenwerte bei W8 zu bestimmen und ein-Jahres-Ergebnisse vorherzusagen für: ACR50/70,

Disease Activity (DA) Index für PsA (DAPSA) ≤ 14 (bei Patienten mit Baseline [BL] DAPSA > 14), klinischer (c)DAPSA ≤ 13 (bei BL cDAPSA > 13), PsA DA Score (PASDAS) $\leq 3,2$ (bei BL PASDAS $> 3,2$), HAQ-Disability Index (HAQ-DI) Response (Verbesserung $\geq 0,35$ bei BL HAQ-DI $\geq 0,35$), HAQ-DI $\leq 0,5$ (bei BL HAQ-DI $> 0,5$), und minimale Krankheitsaktivität (MDA). Die Assoziation etablierter FACIT-F-Schwellenwerte (≥ 4 -Punkt-Verbesserung bzw. Score > 43) mit dem Ansprechen nach 1 Jahr wurde mittels BL-bereinigter logistischer Regression bewertet.

Ergebnisse:

In 448/493 GUS-randomisierten PsA-Patienten mit BL FACIT-F-Score ≤ 43 wies der mittlere (SD) FACIT-F-Wert von 28,4 (8,7) auf eine schwere Fatigue hin. Die ROC-Analyse (Abbildung 1) ergab optimale W8-FACIT-F-Schwellenwerte zur Vorhersage der 1-Jahres-Krankheitskontrolle von ≥ 36 (ACR50, DAPSA ≤ 14 , cDAPSA ≤ 13 , HAQ-DI $\leq 0,5$, PASDAS $\leq 3,2$) bis ≥ 41 (HAQ-DI); weitere Endpunkte hatten Schwellenwerte dazwischen. Der Grenzwert FACIT-F ≥ 37 wurde ausgewählt, da er die niedrigste Punktzahl (höchste Fatigue) mit einer signifikant höheren Erfolgswahrscheinlichkeit für GUS vs. Placebo (32% vs. 24%; $p=0,0445$) aufweist. Bei Patienten mit BL FACIT-F < 37 führte W8-FACIT-F ≥ 37 mit GUS zu höherer Wahrscheinlichkeit für klinisches Ansprechen nach 1 Jahr ($p < 0,05$; Odds Ratio 2,3-3,9) (Abbildung 2). Das Erreichen von FACIT-F > 43 oder des FACIT-F CMI bei W8 führte ebenfalls zu höheren klinischen Ansprechraten nach 1 Jahr.

Schlussfolgerung:

In dieser Subpopulation bionativer Patienten mit aktiver PsA und ausgeprägter Fatigue war das frühe Erreichen von FACIT-F-Endpunkten mit GUS mit häufigerem klinischem Ansprechen und verbesserten körperlichen Funktionen nach 1 Jahr verbunden. Die Ergebnisse dieser Post-hoc-Analyse unterstreichen die Bedeutung einer frühen Verbesserung der Fatigue für den langfristigen Verlauf.

Quellenangaben:

- 1 Ritchlin CT. RMD Open. 2022;8:e002195
- 2 Rahman P. Arthritis Res Ther. 2021;23:190
- 3 Gladman D. Arthritis Rheumatol. 2022;74 (suppl 9)

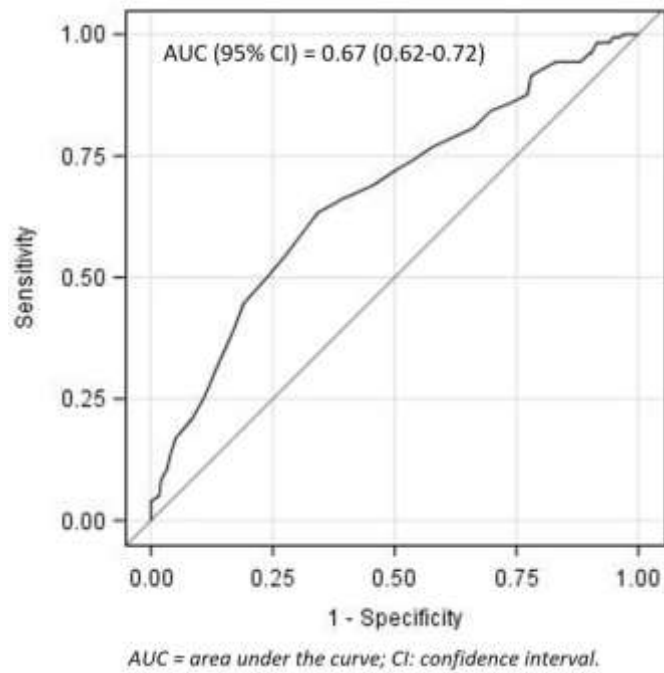


Abbildung 1. Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse für die Trennschärfe des Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)-Score bei W8 unter Verwendung von PASDAS bei 1 Jahr als externes Kriterium (repräsentatives Beispiel) bei 448 Patienten, die auf GUS Q4W & GUS Q8W mit BL FACIT-F-Score ≤ 43 randomisiert wurden. AUC: area under the curve; CI: confidence interval

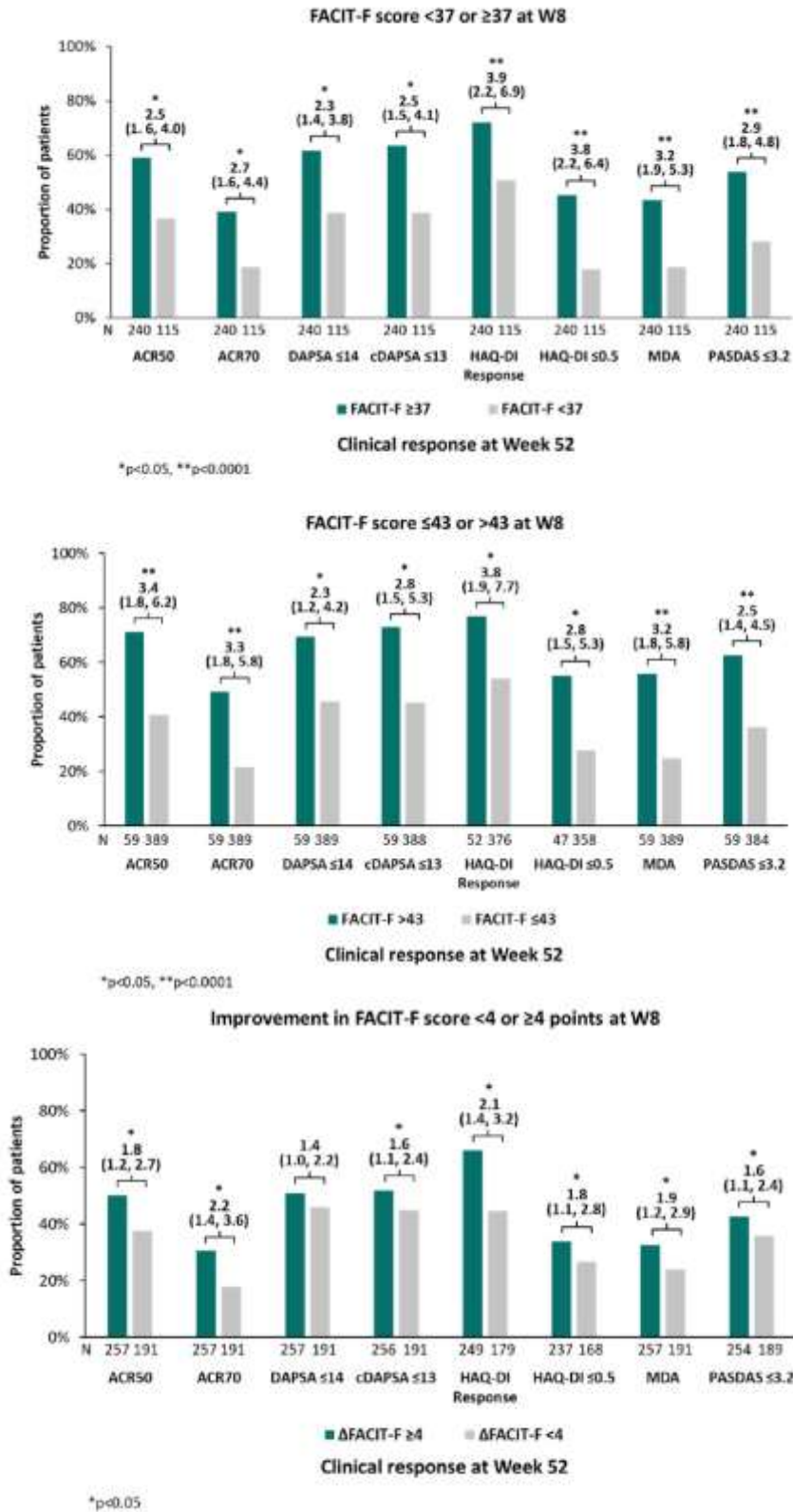


Abbildung 2. Frühes (W8) Erreichen der FACIT-F-Schwellenwerte und klinische Endpunkte nach 1 Jahr: 448 Patienten, mit Baseline FACIT-F-Score ≤43, die randomisiert auf GUS Q4W oder GUS Q8W randomisiert wurden. Anteil der Patienten, die die Endpunkte erreichten mit Odds Ratio. P-Werte sind nominal.

Offenlegungserklärung:

Dafna D. Gladman: Erhielt Zuschüsse von AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB; Beratungsgebühren von AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB.

Xenofon Baraliakos: Beratungshonorare, Zuschüsse/Forschungsunterstützung und Unterstützung als Referent von AbbVie, Biocad, Chugai, Eli Lilly, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche und UCB.

Michael Starr: Beratungsgremien oder Honorare von: AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB. Erhielt Honorare als Sprecher für Kabi und Merck.

Roberto Ranza: Referent und Berater für Abbvie, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB

Emmanouil Rampakakis: Mitarbeiter von JSS Medical Research; bezahlter Berater von Janssen.

Natalie J. Shiff: Mitarbeiterin von Janssen Scientific Affairs, LLC, einer Tochtergesellschaft von Johnson & Johnson; erhielt in den letzten drei Jahren Gehaltszuschüsse von der Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; besitzt oder besaß in den letzten drei Jahren Aktien von AbbVie, Gilead, Iovance, Johnson & Johnson, Novo-Nordisc und Pfizer. [Aktueller Aktienbesitz: AbbVie, Gilead, Iovance, Jazz Pharmaceuticals, Johnson & Johnson, Novavax und Viatrix]

Francois Nantel: Bezahlter Berater von Janssen. Anteilseigner von Johnson & Johnson.

Chenglong Han: Mitarbeiter von Janssen Research & Development, LLC, einer Tochtergesellschaft von Johnson & Johnson, und Inhaber von Aktien von Johnson & Johnson.

Andrew Östör: Berater/Beiräte/klinische Studien für AbbVie, Eli Lilly, Janssen, Novartis und Pfizer

Philip J. Mease: Forschungsunterstützung von AbbVie, Acelyrin, Amgen, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, Janssen, Moonlake Pharma, Novartis, Pfizer, Sun Pharma, UCB, Ventyx, und Xinthera; Beraterhonorare von AbbVie, Aclaris, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GlaxoSmithKline, Inmagene, Janssen, Novartis, Pfizer, Sun Pharma und UCB; Sprecherhonorare von AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Sun Pharma und UCB

Nachhaltige Verbesserungen patientenberichteter Symptome axialer Spondyloarthritis mit Bimekizumab: 2-Jahres-Ergebnisse aus zwei Phase-III-Studien

Helena Marzo-Ortega¹, Philip J. Mease², Maxime Dougados³, Maureen Dubreuil⁴, Marina Magrey⁵, Martin Rudwaleit⁶, Maria-Antonietta D'Agostino⁷, Christine de la Loge⁸, Carmen Fleurinck⁸, Ute Massow⁹, Vanessa Taieb¹⁰, Atul Deodhar¹¹

¹NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust and Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Leeds, Vereinigtes Königreich

²Department of Rheumatology, Swedish Medical Center and Providence St. Joseph Health and University of Washington, Seattle, United States

³Department of Rheumatology, Hôpital Cochin, University of Paris Cité, Paris, France

⁴Section of Rheumatology, Boston University School of Medicine, Boston, United States

⁵Case Western Reserve University, University Hospitals, Cleveland, United States

⁶University of Bielefeld, Klinikum Bielefeld, Bielefeld, Germany

⁷Department of Rheumatology, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCSS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rom, Italy

⁸UCB Pharma, Brüssel, Belgium

⁹UCB Pharma, Monheim am Rhein, Germany

¹⁰UCB Pharma, Colombes, France

¹¹Division of Arthritis and Rheumatic Diseases, Oregon Health & Science University, Portland, United States

Introduction:

In BE MOBILE 1 und 2 wurde Bimekizumab (BKZ) bei Patient:innen mit nicht-röntgenologischer (nr-)axialer Spondyloarthritis (axSpA) und röntgenologischer (r-)axSpA eine nachhaltige Verbesserung der Hauptsymptome bis zur 52. Woche (W) nachgewiesen.¹

Methods:

Die Patient:innen wurden randomisiert und erhielten alle 4 Wochen (Q4W) BKZ 160mg oder Placebo (PBO). Ab Woche 16 (W16) erhielten alle Patient:innen BKZ. Ab W52 konnten die Teilnehmer:innen an der Open-Label-Extension (OLE)-Studie BE MOVING teilnehmen. Wir berichten über Mittelwerte und Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert (Change From Baseline, Cfb) bei den Scores von Gesamt-Wirbelsäulenschmerzen und nächtlichen Wirbelsäulenschmerzen, Morgensteifigkeit und der Erschöpfung bis W104.

Wir berichten auch über den Anteil der Patient:innen mit Scores von Gesamt-Wirbelsäulenschmerzen und nächtlichen Wirbelsäulenschmerzen <2, was auf minimale (Score=1) oder keine (Score=0) Rückenschmerzen hinweist, und <4, basierend auf den Einschlusskriterien von BE MOBILE 1 und 2 für

Wirbelsäulenschmerzen ≥ 4 gemäß BASDAI Q2, und FACIT-Fatigue-Responder (≥ 8 -Punkte-Anstieg gegenüber dem Ausgangswert bei Patient:innen mit Ausgangs-Score ≤ 44) bis W104 (Non-Responder-Imputation [NRI] und beobachtete Fälle [OC]).

Results:

Von 254 nr-axSpA-Patient:innen und 332 r-axSpA-Patient:innen, die in den Plazebo-kontrollierten Studien randomisiert einer BKZ- oder PBO-Behandlung zugewiesen wurden, nahmen 494 (84,3 %) in W52 an BE MOVING teil. Bis Juli 2023 hatten 456 Patient:innen die W104 abgeschlossen. Die Ausgangssymptome waren bei den Behandlungsgruppen vergleichbar (**Abb. 1**).

Die Verbesserungen in W52 blieben bis W104 bei den Scores von Gesamt-Wirbelsäulenschmerzen und nächtlichen Wirbelsäulenschmerzen sowie Morgensteifigkeit erhalten (CfB für alle: $-4,2$ W52; $-4,3$ W104; **Abb. 1**). Die Ergebnisse für BASDAI-Fatigue (CfB: $-3,1$ W52; $-3,4$ W104). Die verbesserten FACIT-Fatigue-Scores blieben während der gesamten OLE bestehen (CfB: $+9,9$ in W52 und W104; **Abb. 1**).

Von W52 bis W104 erreichten $>50\%$ der Patient:innen Scores < 4 für Gesamt-Wirbelsäulenschmerzen und nächtliche Wirbelsäulenschmerzen; $>25\%$ bzw. $>35\%$ erreichten Scores < 2 (NRI und OC; **Abb. 2**). Über 50% der Patient:innen wurden von W52 bis W104 als FACIT-Fatigue-Responder eingestuft (**Abb. 2**). Die Ergebnisse waren bei nr-/r-axSpA-Patient:innen ähnlich.

Conclusion:

Die Ergebnisse nach einer zweijährigen Behandlung mit BKZ zeigen eine nachhaltige Verbesserung von Wirbelsäulenschmerzen, Morgensteifigkeit und Erschöpfung bei Patient:innen mit nr-/r-axSpA. Dies unterstreicht den längerfristigen Nutzen von BKZ in Bezug auf klinische Symptome, die das tägliche Leben der Patient:innen erheblich beeinträchtigen.

References:

1. Mease PJ. ACR 2023 [Poster 0510].

Disclosure Statement:

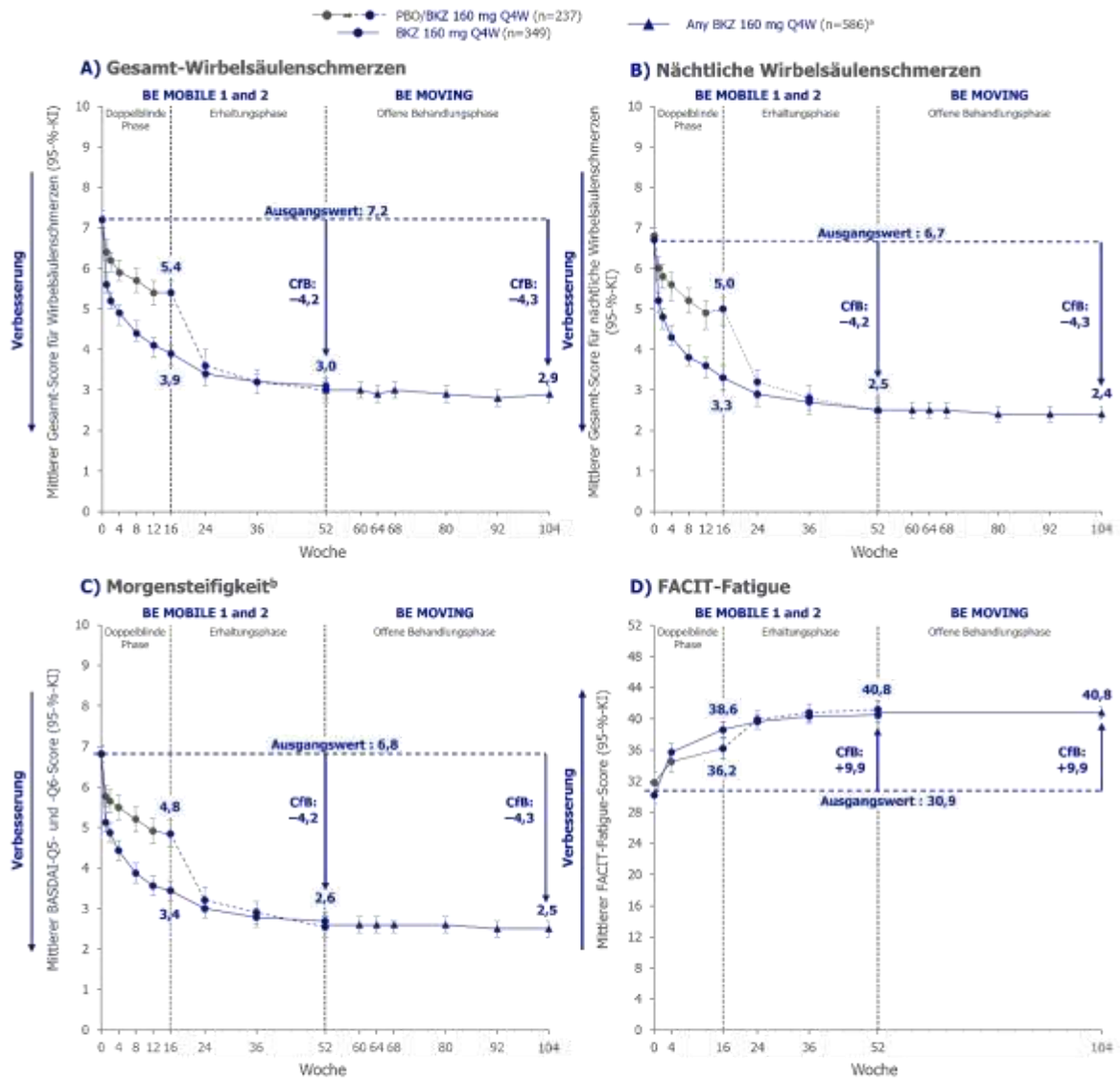
Finanzierung durch UCB Pharma. Redaktionelle Unterstützung durch Costello Medical und finanziert durch UCB Pharma.

Offenlegungen:

HMO: Forschungsstipendien von Janssen, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Beraterin von Amgen, Eli Lilly, Janssen, MoonLake, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Referenten-Büro von AbbVie, Amgen, Biogen, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer, Takeda und UCB Pharma; **PJM:** Forschungsstipendien von AbbVie, Acelyrin, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Gilead, Janssen, Novartis, Pfizer, Sun Pharma und UCB Pharma; Beratungsgebühren von AbbVie, Acelyrin, Aclaris, Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, GSK, Janssen, MoonLake, Novartis, Pfizer, Sun Pharma, Takeda, UCB Pharma und Ventyx; Referenten-Büro-Honorare von AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; **MDo:** Beratungsgebühren/Referentenhonorare/Forschungsstipendien von AbbVie, Eli Lilly, Merck, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; **MDu:** Weiterbildungsstipendien von Pfizer, die an die Einrichtung gezahlt wurde; Beratungsgebühren (z. B. Beiräte) von Amgen und UCB Pharma; **MM:** Beratungsgebühren von

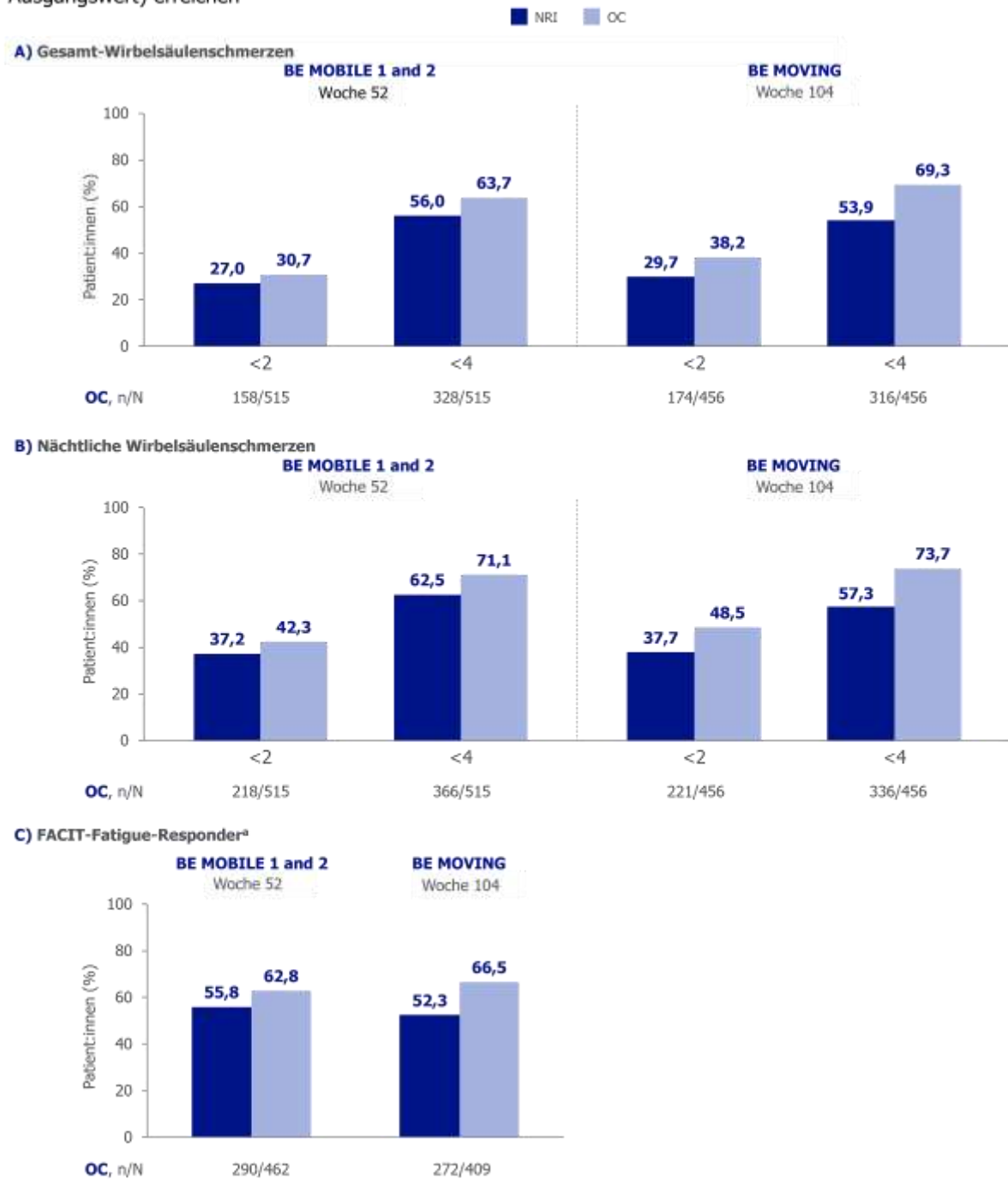
AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Forschungsstipendien von AbbVie, Bristol-Myers Squibb und UCB Pharma; **MR**: Referenten-Büro von AbbVie, Boehringer Ingelheim, Chugai, Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Berater für AbbVie, Eli Lilly, Novartis und UCB Pharma; **M-ADA**: Vortragshonorare und/oder Beratungsgebühren von Amgen, AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Galapagos Novartis, Pfizer und UCB Pharma; **CdIL**: Beraterin für UCB Pharma; **CF, VT**: Mitarbeiterin und Anteilseignerin von UCB Pharma; **UM**: Mitarbeiterin von UCB Pharma; **AD**: Referent für Eli Lilly, Janssen, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Berater für AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, MoonLake, Novartis, Pfizer und UCB Pharma; Stipendien/Forschungsunterstützung von Bristol-Myers Squibb, Celgene, Eli Lilly, Novartis, Pfizer und UCB Pharma.

Abbildung 1. Mittelwert und Veränderung gegenüber dem Ausgangswert bei Wirbelsäulenschmerzen, Morgensteifigkeit und FACIT-Fatigue bei W104 (MI)



Gepooltes, randomisiertes Setting. Die Ausgangswerte stammen aus Woche 0 der Placebo-kontrollierten Studien. Verbesserung indiziert aufgrund geringerer Scores für Wirbelsäulenschmerzen und BASDAI (numerische Bewertungsskala von 0–10) und höherer Scores für FACIT-Fatigue (Gesamt-Score zwischen 0–52). Scores von Studienteilnehmer:innen mit fehlenden Daten zu einem bestimmten Zeitpunkt, denen ein interkurrentes Ereignis vorausgegangen ist, werden mithilfe von MI berechnet. [a] Beinhaltet Patient:innen, die ursprünglich zu PBO randomisiert wurden; [b] Bewertet als Mittelwerte der BASDAI-Q5- und -Q6-Scores. BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BKZ: Bimekizumab; CFB (Change From Baseline): Veränderung gegenüber dem Ausgangswert; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; KI: Konfidenzintervall; MI: Mehrfach-Imputation; PBO: Placebo; Pt: Patient; Q (Question): Frage; Q4W: alle 4 Wochen.

Abbildung 2. Anteil der Patient:innen, die bis W104 (NRI und OC) einen Wirbelsäulenschmerzen-Score <4 oder <2 und ein Ansprechen in Bezug auf FACIT-Fatigue (≥8 Punkte Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert) erreichen



Gepooltes randomisiertes Setting (N=586), einschließlich Patient:innen, die zu einer PBO-Behandlung randomisiert wurden. Bereich des Gesamt-Scores: Wirbelsäulenschmerzen 0–10; FACIT-Fatigue 0–52. [a] Anstieg von ≥8 Punkten gegenüber dem Ausgangswert bei Patient:innen mit einem FACIT-Fatigue-Score ≤44 zu Baseline (N=520). BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BKZ: Bimekizumab; FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy; NRI: Non-Responder-Imputation; OC (Observed Cases): Beobachteter Fall; PBO: Placebo; Pt: Patient; Q4W: alle 4 Wochen.

Effectiveness of ixekizumab at 12 weeks in b/tsDMARD treatment-naive and experienced patients with psoriatic arthritis: data from the PRO-SPIRIT study

Nicola Gullick¹, Jacques Morel², Ennio Lubrano³, Andris Kronbergs⁴, Marcus Ngantcha⁴, Walid Fakhouri⁴, Domenico Birra⁴, Ángels Martínez-Ferrer⁵, Dennis Mcgonagle⁶, Lars Erik Kristensen^{7,8}, Hagen Russ⁹

¹University Hospitals Coventry & Warwickshire NHS Trust, Coventry, Vereinigtes Königreich

²CHU and University of Montpellier, Montpellier, France

³Università degli Studi del Molise, Campobasso, Italy

⁴Eli Lilly and Company Ltd, Indianapolis, United States

⁵Hospital Universitario Dr Peset, València, Spain

⁶University of Leeds, Leeds, Vereinigtes Königreich

⁷The Parker Institute, Bispebjerg, Denmark

⁸Frederiksberg Hospital, Copenhagen, Denmark

⁹Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany

Einleitung:

Ixekizumab (IXE) has shown efficacy in patients (pts) with psoriatic arthritis (PsA) who were biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARD)-naïve (SPIRIT-P1) and tumour necrosis factor inhibitors (TNFi)-experienced (SPIRIT-P2) but real-world data is still limited. PRO-SPIRIT is a multinational 2-year observational study aiming to investigate the real-world effectiveness of targeted synthetic DMARDs (ts/bDMARDs) including IXE in the treatment of PsA at 12 weeks.

Methoden:

This study was conducted in 6 countries, and enrolled 1192 adults with PsA (≥6 months) who initiated or switched to a new b/tsDMARD, locally approved for PsA. Patient characteristics, disease activity and pt reported outcomes were collected at baseline (BL) and after 12 weeks for both b/tsDMARD-naïve and -experienced pts.

Ergebnisse:

Among the 341 pts on IXE, 70.4 % had prior b/tsDMARD treatment. At BL, 63.4 % of b/tsDMARD naïve and 65.4 % of those who had prior b/tsDMARD were female. Mean pt age was 52.9 and 54.1 year for b/tsDMARD-naïve and experienced pts respectively. Disease activity measured by Tender and Swollen joint counts (TJC and SJC) and Clinical Disease Activity in Psoriatic Arthritis (cDAPSA) as well as physician and patient global assessment (PGA and PtGA respectively) were balanced in

b/tsDMARD-naïve and -experienced subgroups (and subsequently reported in that order, herein); furthermore, both groups had a high burden of disease at BL. At 12 weeks, SJC showed an improvement of -3.1 and -2.4 points, whereas TJC improved by -4.5 and -4.1 points in the respective groups. At 12 weeks, mean change from BL (CFB) in cDAPSA was -11.9 and -10.4. Pts in Minimal disease activity (MDA) increased to 27.5 % and 23.8 %. PGA also improved with a respective mean CFB of -28.8 and -25.0. Finally, PtGA improvement of -22.2 and -19.8 was observed at 12 weeks.

Schlussfolgerung:

At week 12, IXE 80 mg demonstrated effectiveness in TJC, SJC, PGA, and PtGA in b/tsDMARD-naïve and -experienced pts. Similar observations were made on composite scores such as cDAPSA and MDA. This real-world analysis supports observations in clinical trials SPIRIT-P1 and SPIRIT-P2 conducted in b/tsDMARD-naïve and -experienced populations respectively.

Offenlegungserklärung:

Nicola Gullick speaker's bureau for Abbvie, Lilly, Janssen, Novartis, UCB, worked as a paid consultant for Abbvie, Lilly, Janssen, Novartis, UCB, Nicola Gullick's department has received clinical trial payments from Abbvie, Astra Zeneca, Galapagos, Lilly, Novartis for trials where she is principal investigator, **Jacques Morel** reports having been a paid instructor for Abbvie, Amgen, Biogen, Bristol Myers Squibb, Fresenius Kabi, Galapagos, Glaxo Smith Kline, Lilly, Médac, Nordic-Pharma, Novartis, Pfizer, Sandoz, and Sanofi, has worked as a paid consultant for Abbvie, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Fresenius Kabi, Galapagos, Glaxo Smith Kline, Lilly, Novartis, and Sanofi, received grants from Abbvie, Biogen, Bristol Myers Squibb, Fresenius Kabi, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, and Servier, **Ennio Lubrano** reported being paid as speaker for Eli Lilly and company, **Andris Kronbergs** is a shareholder of Eli Lilly and company, is an employee of Eli Lilly and company, **Marcus Ngantcha** is an employee of Eli Lilly and company, **Walid Fakhouri** is a shareholder of Eli Lilly and company, is an employee of Eli Lilly and company, **Domenico Birra** is a shareholder of Eli Lilly and company, is an employee of Eli Lilly and company, **Ángels Martínez-Ferrer**: None declared, **Dennis McGonagle** has been a paid instructor for Abbvie, BMS Celgene, Janssen, Novartis, Pfizer, Lilly, and UCB, reported being paid as a speaker for Abbvie, BMS Celgene, Janssen, Novartis, Pfizer, Lilly, and UCB, received financial grants from Abbvie, BMS Celgene, Janssen, Novartis, Pfizer, and UCB, **Lars Erik Kristensen** received fees for speaking from Pfizer, AbbVie, Amgen, UCB, Celgene, BMS, Sanofi, Biogen, Forward Pharma, MSD, Novartis, Eli Lilly, and Janssen pharmaceuticals, is a shareholder in Novo Nordisk, Eli Lilly, Merck, Novartis, and UCB, received fees for consultancy from Pfizer, AbbVie, Amgen, UCB, Celgene, BMS, Sanofi, Biogen, Forward Pharma, MSD, Novartis, Eli Lilly, and Janssen pharmaceuticals, received IIT research grants from Novartis, Janssen; UCB, and Pfizer.

COping with Rheumatic Stressors (CORS)-Fragebogen: Deutsche Übersetzung, interkulturelle Anpassung und linguistische Validierung für Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA)

Kristina Vaupel¹, David Kiefer², Sofia Ramiro³, Uta Kiltz², Ludwig Hammel⁴, Xenofon Baraliakos²

¹Harvard Medical School, Clinical Science Scholarship, Boston, MA, United States

²Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

³Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands, Department of Rheumatology, Zuyderland Medical Center, Heerlen, The Netherlands, Leiden, Niederlande

⁴Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew e.V., Schweinfurt, Germany

Einleitung:

Patienten mit axialer Spondyloarthritis (axSpA) leiden oft unter rheumatischen Stressfaktoren wie Schmerzen und Funktionseinschränkungen, die zu einer Einschränkung des selbst wahrgenommenen Gesundheitsstatus führen. Um zu untersuchen wie Patienten mit axSpA diese rheumatischen Stressoren bewältigen, wurde der „COping with Rheumatic Stressors (CORS)“-Fragebogen entwickelt.

Methoden:

Ziel der vorliegenden Studie war die Übersetzung des original niederländischen CORS-Fragebogen, die interkulturelle Anpassung und sprachliche Validierung ins Deutsche. Dazu wurde der CORS-Fragebogen in einem mehrstufigen Übersetzungsprozess mit bilingualen Laien und Experten gemäß Beaton (1) vorwärts ins Deutsche und rückwärts in die niederländische Originalversion übersetzt. Zur Erstellung einer vorläufigen deutschen CORS-Version wurden etwaige Abweichungen in einer Expertengruppe abgeglichen. In einer anschließenden kognitiven Befragung zur vorläufigen deutschen CORS-Version mit 10 Patienten mit axSpA wurden demographische Daten ermittelt und die kulturelle Anpassung und sprachliche Validierung des vorläufigen deutschen CORS-Fragebogens vorgenommen (Tabelle 1).

Ergebnisse:

Vorwärts- und Rückwärts-Übersetzungen ins Deutsche und ins Niederländische ergaben kleinere sprachliche Abweichungen aufgrund unterschiedlicher formeller und informeller Sprachniveaus, semantischer Fehler oder im Deutschen ungebräuchlicher sprachlicher Syntax. So wurden sprachliche Vereinheitlichungen von „Beitrag“ und „Auftrag“ hin zu „Verhaltensweisen“ und von „Bemühungen“ zu „Aktivitäten“ vorgenommen. Als Ergebnis der kognitiven Befragung stellten die Patienten übereinstimmend fest, dass ihre eigenen Hauptsymptome mit den drei Symptomclustern des CORS, Schmerzen, Einschränkungen und Abhängigkeit übereinstimmten und nahmen den Fragebogen sehr

gut an. Die finale Überprüfung der Vorversion und der einzuarbeitenden Änderungen nach der kognitiven Patientenbefragung führten zur kulturell angepassten und sprachlich validierten, finalen deutschen CORS-Version (Abbildung 1). Die kognitive Befragung bestätigte und gewährleistete damit die nächstliegende sprachliche Validierung und höchste Äquivalenz zur niederländischen Originalversion.

Schlussfolgerung:

Die Teilnehmer der kognitiven Befragung wiesen dem CORS-Fragebogen eine hohe Relevanz für das Verstehen ihrer eigenen Bewältigungsstrategien mit rheumatischen Stressfaktoren zu. Um den deutschen CORS-Fragebogen für die Beurteilung des Bewältigungsverhaltens rheumatischer Stressfaktoren bei Patienten mit axSpA in Forschung und klinischer Praxis zu implementieren, müssen zusätzliche Studien wie zur Beibehaltung der psychometrischen Eigenschaften (Validität, interne Konsistenz, Sensitivität), der Test-Retest-Reliabilität und der Validität des Fragebogens in einer größeren Patientenpopulation folgen, um nachzuweisen, dass die finale deutsche CORS-Version die für die Beurteilung der Bewältigung rheumatischer Stressfaktoren bei Patienten mit axSpA erforderlichen Messeigenschaften aufweist.

Quellenangaben:

1) Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F et al. (2000) Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)* 25:3186-3191

Offenlegungserklärung:

Die Autoren geben keine Interessenskonflikte an.

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten der einzelnen Patienten aus der kognitiven Befragung

| Patient | Alter * | Geschlecht * | BMI | Beschäftigungs- - status* | Er- werbstätigkeits- - dauer (Jahre) | Wochen- arbeitszeit (Stunden) | Höchster Bildungs- Grad* |
|---------------------|---------------|-----------------|-------------------|---------------------------------|---|-------------------------------------|--------------------------------|
| 1 | 43,2 | weiblich | 32,5 | 3 | 16 | 54 | 2 |
| 2 | 53,2 | männlich | 26,6 | 1 | 36 | 40 | 2 |
| 3 | 56,2 | männlich | 25,4 | 3 | 36 | 40 | 2 |
| 4 | 50,0 | männlich | 25,9 | 1 | 35 | 37,5 | 2 |
| 5 | 35,4 | männlich | 23,5 | 1 | 1 | 40 | 4 |
| 6 | 52,8 | weiblich | 32,9 | 2 | 37 | 18 | 1 |
| 7 | 42,3 | weiblich | 24,2 | 1 | 12 | 40 | 4 |
| 8 | 63,0 | männlich | 24,6 | 3 | 47 | 40 | 2 |
| 9 | 55,8 | männlich | 27,1 | 1 | 38 | 50 | 2 |
| 10 | 59,6 | männlich | 19,8 | 3 | 26 | 40 | 2 |
| Mittelwerte (SD) | 51,2 (8,5) | 30% Frauen | 26,3 (4,0) | - | 28,4 (14,3) | 37,6 (10,5) | - |

*Ergebnisse als Mittelwerte (StDev: Standardabweichung); BMI: Body Mass Index; Beschäftigungsstatus: 0: Arbeitssuchend, 1: Vollzeit, 2: Teilzeit (inkl. krankheitsbedingte Teilzeit), 3: Verrentet/Frührente, da dauerhaft krank; Höchster Bildungsgrad: 0=Grundschule, 1= Mittlere Reife/ Realschulabschluss, 2=Fachhochschulreife/ Berufsausbildung, 3=Uniabschluß <4 Jahre, 4=Uniabschluß >4 Jahre;

Abbildung 1: Finale Deutsche CORS-Version

CORS - Coping with Rheumatic Stressors – Fragebogen zum Umgang mit axialer Spondyloarthritis

Basierend auf dem CORS-Fragebogen zum Umgang mit rheumatoider Arthritis (Universiteit Nijmegen, 1992)

Patient-ID: _____

Datum: _____

Umgang mit Schmerzen

Menschen, die unter Schmerzen leiden, entwickeln verschiedene Methoden, um mit Schmerzen um zu gehen. Auf den folgenden Seiten finden Sie eine Anzahl Aussagen, die beschreiben, was Sie machen oder denken können, wenn Sie Schmerzen haben.

Wir bitten Sie, nach jeder Aussage anzugeben, wie oft Sie die beschriebene Verhaltensweise ausführen.

Wie oft führen Sie etwas aus?

Nach jeder Aussage stehen 4 Zahlen, womit Sie angeben können, wie oft Sie diese Verhaltensweisen ausführen.

1: selten oder niemals

2: ab und zu

3: oft

4: sehr oft

Beispiel: Wenn Sie ab und zu ein Bad nehmen, wenn Sie Schmerzen haben, dann machen Sie einen Kreis um die Zahl 2 neben der Aussage "Ich bade oder dusche".

| | Selten oder nie | Ab und zu | Oft | Sehr oft |
|-------------------------------|--------------------|--------------|-----|----------|
| Ich nehme ein Bad oder dusche | 1 | 2 | 3 | 4 |

Denken Sie nicht lange und intensiv über eine Frage nach, sondern nehmen Sie die erste Antwort, die Ihnen einfällt, denn es ist meistens die Beste. Sie müssen jedoch bei jeder Frage eine Zahl einkreisen.

Was tun Sie, wenn Sie Schmerzen haben?

| | Selten oder nie | Ab und zu | Oft | Sehr oft |
|---|--------------------|--------------|-----|----------|
| 1. Ich denke, dass die Schmerzen wohl auszuhalten sind. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Ich beschäftige mich mit anderen Dingen. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Ich konzentriere mich auf etwas anderes. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Ich denke, dass der Schmerz weniger wird. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Ich beschränke mich auf einfachen Tätigkeiten. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Ich denke an angenehme Dinge oder Ereignisse. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Ich denke, dass die Schmerzen danach weniger werden. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Ich lege Ruhepausen zwischen meinen Aktivitäten ein. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Ich suche Gesellschaft. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Ich versuche, mich nicht mit den Schmerzen zu beschäftigen. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Ich mache meine Arbeit, wenn ich mich besser fühle. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Ich gehe nach draußen. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Ich denke mir, dass es anderen noch schlechter geht. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Ich lenke mich mit Lesen, Musik, Fernsehen oder dergleichen ab. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15. Ich mache etwas, das ich schön finde. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Ich versuche, optimistisch zu bleiben. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Ich versuche, mich körperlich nicht anzustrengen. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Ich unternehme etwas, um den Schmerz zu vergessen. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. Ich versuche, nicht an die Schmerzen zu denken. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Ich ruhe mich im Sitzen oder Liegen aus. | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | Selten oder nie | Ab und zu | Oft | Sehr oft |
|---|----------------------------|----------------------|------------|-----------------|
| 21. Ich beschäftige mich mit meinen Hobbys. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22. Ich versuche, trotz des Schmerzes zu genießen. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. Ich gehe zu Bett. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 24. Ich mache etwas, damit ich den Schmerz nicht fühle. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 25. Ich versuche, den Mut nicht zu verlieren. | 1 | 2 | 3 | 4 |

Umgang mit Einschränkungen

Menschen mit körperlichen Einschränkungen haben verschiedene Vorstellungen davon, wie sie mit Einschränkungen umgehen. Auf den folgenden Seiten finden Sie einige Möglichkeiten zum Umgang mit Einschränkungen. Wir bitten Sie, nach jeder Aussage anzugeben, wie oft Sie das beschriebene Verhalten zeigen. Sie können dies tun, indem Sie eine der folgenden Zahlen einkreisen.

1: selten oder nie

2: ab und zu

3: oft

4: sehr oft

Denken Sie nicht zu lange über jede Frage nach, sondern beantworten Sie jede Frage.

| | Selten oder nie | Ab und zu | Oft | Sehr oft |
|--|--------------------|--------------|-----|----------|
| 1. Ich bin zufrieden mit dem, was ich tun kann. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Schwere Arbeit lasse ich liegen. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Ich suche nach neuen Aktivitäten. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Ich versuche, die Situation von der positiven Seite zu sehen. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Ich berücksichtige meine Einschränkungen. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Ich suche nach Lösungen für meine Einschränkungen. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Ich denke daran, dass es einigen Menschen noch schlechter geht. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Was ich zu tun habe, tue ich auf eine angepasste Weise. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Ich probiere alles aus. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Ich versuche optimistisch zu bleiben. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Ich nehme mir Zeit für meine Aktivitäten. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Ich denke darüber nach, wie ich die Dinge trotzdem tun kann. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Ich versuche, Vertrauen in die Zukunft zu haben. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14. Ich denke mir, dass nicht unbedingt alle Arbeiten abgeschlossen sein müssen. | 1 | 2 | 3 | 4 |

| | Selten oder nie | Ab und zu | Oft | Sehr oft |
|--|--------------------|--------------|-----|----------|
| 15. Ich denke darüber nach, wie ich meine Aktivitäten am besten planen kann. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 16. Ich verteile meine Aktivitäten über den Tag. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 17. Ich suche nach einer Möglichkeit, doch etwas tun zu können. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 18. Ich mache Pausen während meiner Arbeit. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 19. Ich denke mir neue Wege aus, um Dinge anzugehen. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Ich ruhe mich beizeiten aus. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 20. Wenn etwas nicht funktioniert, versuche ich es auf andere Weise. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 22. Ich beende meine Aktivitäten rechtzeitig. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 23. Die schwere Arbeit überlasse ich anderen. | 1 | 2 | 3 | 4 |

Umgang mit Abhängigkeit

Im Folgenden werden einige Möglichkeiten aufgezeigt, wie Menschen mit ihrer Abhängigkeit von anderen umgehen. Bitte geben Sie bei jeder Aussage an, wie oft Sie das beschriebene Verhalten ausführen. Dies können Sie tun, indem Sie eine der folgenden Zahlen einkreisen.

1: selten oder nie

2: ab und zu

3: oft

4: sehr oft

Auch hier gilt, dass Sie bitte nicht zu lange über jede Frage nachdenken.

| | Selten oder nie | Ab und zu | Oft | Sehr oft |
|--|--------------------|--------------|-----|----------|
| 1. Ich verstehe, dass es nun einmal nicht anders ist. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2. Ich mache mich für andere nützlich. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3. Ich versuche, mich mit meiner Abhängigkeit abzufinden. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4. Ich versuche, das Beste daraus zu machen. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5. Ich finde mich mit meiner Abhängigkeit ab. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6. Ich nehme Rücksicht auf andere. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7. Ich versuche, mit meiner Abhängigkeit Frieden zu schließen. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8. Ich passe mich anderen an. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9. Ich versuche, mich mit meiner Abhängigkeit nicht unter Druck zu setzen. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10. Ich versuche, andere zu schonen. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11. Ich nehme meine Abhängigkeit an. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12. Ich versuche, etwas zurückzugeben. | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13. Ich versuche, nicht zu viel von einer Person zu verlangen. | 1 | 2 | 3 | 4 |

SpA.40

Verbesserung der Diagnosegenauigkeit und Vermeidung von Überdiagnosen bei axialer Spondyloarthritis durch zentrale Beurteilung der Bildgebung: Improve-axSpA, ein landesweites Telemedizin-Projekt

Denis Poddubnyy^{1,2}, Marc Kämmerer³, Marcus Kremers⁴, Annette Wiedon⁵, Imke Redeker⁶, Xenofon Baraliakos⁶

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

²DRFZ, Berlin, Germany

³VISUS Health IT GmbH, Bochum, Germany

⁴MedEcon Telemedizin GmbH, Bochum, Germany

⁵Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany

⁶Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhr-Universität Bochum, Herne, Germany

Einleitung:

Die axiale Spondyloarthritis (axSpA) wird häufig erst spät diagnostiziert und es besteht die Gefahr von Über- und Fehldiagnosen bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen. Bildgebende Verfahren, insbesondere die Magnetresonanztomographie (MRT), spielen hierbei in der Differentialdiagnose und Diagnosestellung eine wichtige Rolle, erfordern jedoch für die korrekte Interpretation von Befunden der Iliosakralgelenke spezielle Fachkenntnisse. Das Improve-axSpA-Projekt wurde aufgesetzt, um zu bewerten, ob telemedizinische Unterstützung dazu beitragen kann, die diagnostische Genauigkeit bei Patienten mit Verdacht auf axSpA zu erhöhen.

Methoden:

Es wurde eine zentrale telemedizinische Plattform eingerichtet, die die Erfassung klinischer und bildgebender Informationen von Patienten ermöglichte, die sich bei Rheumatologen und Orthopäden in Deutschland und Österreich mit Verdacht auf axSpA vorstellten. Die teilnehmenden Zentren wurden aufgefordert, geeignete Patienten zu rekrutieren und einzuschließen. Dabei wurden folgende Daten erhoben: Verdachtsdiagnose, Bildgebungsbefunde, demografische Daten, Laborparameter, Informationen über mögliche mechanische Belastungsfaktoren, Merkmale des Rückenschmerzes und SpA-Merkmale nach Einschätzung des Arztes vor Ort. Die zentrale Expertenbewertung umfasste eine detaillierte Beurteilung der eingereichten Daten, einschließlich der Bildgebung, und die finale Einschätzung, ob eine axSpA vorlag oder nicht.

Ergebnisse:

Insgesamt 40 Studienzentren reichten bis November 2023 476 Fälle zur zentralen Auswertung ein. Die Verteilung der Diagnosen nach lokaler und zentraler Beurteilung ist in Tabelle 1 dargestellt. Bei insgesamt 134/476 Patienten (28%) wurde lokal eine axSpA diagnostiziert. Nur in 69 (51,5%) Fällen konnte eine axSpA nach zentraler Auswertung bestätigt werden, während bei 47 Patienten (35,1 %) eine alternative Ursache für die Rückenschmerzen (in der Mehrzahl der Fälle degenerative/mechanische Ursachen, unspezifische Rückenschmerzen) als wahrscheinlicher erachtet wurde. Im Gegensatz dazu konnte bei 136 (85,5%) der 159 Patienten, bei denen lokal keine axSpA diagnostiziert wurde, auch nach zentraler Beurteilung das Vorliegen einer axSpA nicht bestätigt werden. In 183 Fällen mit nicht eindeutiger lokaler Diagnose konnte eine axSpA häufiger ausgeschlossen als bestätigt werden (75% vs. 16%). Bei insgesamt 46 Patienten konnte die Diagnose nach der zentralen Beurteilung nicht endgültig gestellt werden, was in den meisten Fällen auf eine unzureichende Bildgebung zurückzuführen war. Zudem konnten mehrere wichtige Unterschiede zwischen Patienten mit zentral bestätigter und ausgeschlossener axSpA festgestellt werden: Patienten ohne SpA waren älter, vermehrt weiblich (und häufiger mit einer Schwangerschaftsanamnese und Zustand nach mehreren Entbindungen), hatten einen niedrigeren CRP-Wert, einen höheren BMI und waren seltener HLA-B27-positiv (siehe Tabelle 2). Gleichzeitig unterschieden sich andere vom lokalen Rheumatologen berichtete SpA-Merkmale – einschließlich entzündlicher Rückenschmerzen und Bildgebungscharakteristika – nicht zwischen den Gruppen. Dagegen zeigten sich nach zentraler Beurteilung deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen mit bestätigter und ausgeschlossener SpA bezüglich des Vorhandenseins von mit SpA vereinbaren aktiven entzündlichen und strukturellen Veränderungen in der MRT-Bildgebung der Iliosakralgelenke (Tabelle 2).

Schlussfolgerung:

Diese Daten deuten auf ein hohes Risiko der Überdiagnose von SpA in der täglichen klinischen Praxis hin. Telemedizinische Hilfsmittel mit zentraler Auswertung klinischer und bildgebender Informationen können im Diagnoseprozess für Patienten mit Verdacht auf axSpA hilfreich sein.

Tabelle 1. Übereinstimmung und Diskrepanzen zwischen der lokalen und der zentralen Beurteilung von 476 Patienten mit Verdacht auf axSpA.

| | | Zentrale Diagnose (N=476) | | |
|----------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------|--------------------|
| | | axSpA (n=110) | Keine axSpA (n=320) | Ungewiss (n=46) |
| Lokale Diagnose (N=476) | axSpA (n=134) | 69 51.5 % | 47 35.1 % | 18 13.4 % |
| | Keine axSpA (n=159) | 11 6.9 % | 136 85.5 % | 12 7.5 % |
| | Unklar (n=183) | 30 16.4 % | 137 74.9 % | 16 8.7 % |

Tabelle 2. Patientencharakteristika nach Diagnose.

| Merkmale | Lokale Diagnose / Zentrale Diagnose (N=430) | | | | | |
|--|---|--|---------------------------------|---|----------------------------|--|
| | axSpA/ axSpA (n=69) | axSpA/ <u>Keine axSpA</u> (n=47) | Keine axSpA/ axSpA (n=11) | Keine axSpA/ <u>Keine axSpA</u> (n=136) | Unklar/ axSpA (n=30) | Unklar/ <u>Keine axSpA</u> (n=137) |
| Alter (Jahre), Mittelwert (SD) | 36 (12) | 47 (10) | 44 (13) | 46 (13) | 41 (13) | 45 (12) |
| BMI (kg/m ²), Mittelwert (SD) | 25.6 (5.3) | 27.2 (6.5) | 27.9 (13.4) | 26.3 (5.8) | 25.8 (4.6) | 26.6 (5.6) |
| Geschlecht weiblich, n (%) | 20 (29) | 29 (62) | 7 (64) | 89 (65) | 11 (37) | 100 (73) |
| Schwangerschaft in der Anamnese, n (%) | 6 (9.4) | 21 (48) | 3 (27) | 58 (44) | 7 (28) | 71 (54) |
| Dauer der Rückenschmerzen, (Jahre), Mittelwert (SD) | 7 (9) | 9 (9) | 5 (6) | 6 (8) | 8 (11) | 9 (9) |
| HLA-B27 positiv, n (%) | 54 (78) | 17 (36) | 4 (36) | 28 (21) | 17 (57) | 33 (24) |
| CRP-Wert (mg/L), Mittelwert (SD) | 11.5 (29.7) | 2.9 (4.3) | 5.3 (4.8) | 3.0 (3.9) | 11.7 (18.0) | 4.6 (8.5) |
| BSG (mm/h), Mittelwert (SD) | 17 (17) | 8 (8) | 16 (17) | 9 (7) | 18 (17) | 8 (6) |
| MRT: Jede aktive Entzündung im Iliosakralgelenk, n (%) | 55 (86) | 26 (55) | 8 (73) | 67 (52) | 23 (82) | 60 (48) |
| Aktive Entzündung im Iliosakral- gelenk, vereinbar mit SpA, n (%) | 53 (83) | 0 (0) | 8 (73) | 1 (0.8) | 22 (79) | 1 (0.8) |
| Strukturelle Veränderungen im Iliosakralgelenk, vereinbar mit SpA, n (%) | 43 (67) | 1 (2.1) | 7 (64) | 0 (0) | 19 (68) | 0 (0) |

Do real-world treatment patterns reflect PsA recommendations? Results from the PRO-SPIRIT study

William Tillett¹, Muhammad Nisar², Vinod Chandran³, Khai Jing Ng⁴, Marcus Ngantcha⁴, Cedric Laedermann⁴, Sebastian Moyano⁴, Rieke H. E. Alten⁵, Lars Erik Kristensen⁶, Hagen Russ⁷

¹University of Bath, Bath, Vereinigtes Königreich

²Luton and Dunstable University Hospital, Luton, Vereinigtes Königreich

³University of Toronto, Toronto, Canada

⁴Eli Lilly and Company Ltd, Indianapolis, United States

⁵Schlosspark-Klinik, Berlin, Germany

⁶University of Copenhagen, The Parker Institute, Copenhagen, Denmark

⁷Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg, Germany

Einleitung:

The Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) and EULAR developed recommendation sets for psoriatic arthritis (PsA) treatment based on current evidence. All biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs (bDMARDs) are equally recommended for peripheral arthritis. Interleukin 17 (IL-17) inhibitors (i) and IL-12/23i are recommended over tumour necrosis factor inhibitors (TNFi) for PsA with significant skin involvement. IL-12/23i are not recommended with axial manifestations. This study aims to report on real-world treatment patterns reflecting PsA recommendations using results from the PRO-SPIRIT study, the first large sample prospective multi-national observational PsA study.

Methoden:

PRO-SPIRIT enrolled adults with PsA from 2019 to 2022 who initiated or switched to approved biologic or targeted synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (b/tsDMARD). Treatment groups included TNFi, IL-17Ai, IL-12/23i, IL-23i, Janus kinase (JAKi), and phosphodiesterase-4 (PDE4i). Mode of action (MoA) was at the discretion of the treating physician. Patient demographic, disease activity, treatment characteristics, and clinical and patient-reported outcomes were collected at baseline (BL).

Ergebnisse:

Analysis includes 1,192 patients with PsA treated by different MoA. Patients with arthritis (defined by swollen joint count (SJC) and tender joint count (TJC) ≥ 5) were equally distributed across treatment classes except for a lower percentage in PDE4i. Patients receiving IL-17Ai commonly presented with joint, skin, and nail involvement. Patients with higher skin (body surface area (BSA) $\geq 3\%$) and nail

involvement were more commonly treated by IL-17Ai and IL-23i, less so with JAKi. Patients receiving JAKi presented with more joint and axial, and less skin involvement. After IL-23i, PDE4i had the second highest proportion of patients with nail involvement. PDE4i patients were low and reported less active domain affectation in general. Line of therapy results showed more patients treated with IL-12/23i, JAKi, and IL-17Ai after prior b/tsDMARDs treatment.

Schlussfolgerung:

In general, patients had polyarticular disease at BL. Pts with skin and nail involvement were more commonly treated with IL-17Ai and IL-23i over TNFi and JAKi. Patients with axial manifestations were more commonly treated with IL-17Ai and JAKi over IL-12/23i and IL-23i. Findings add to the evidence on real-world PsA treatment patterns and recommendations sets for guiding individualised PsA treatment.

Offenlegungserklärung:

William Tillett received payment or honoraria for speakers bureaus from AbbVie, BMS, Eli Lilly and Company, Janssen, UCB, consulting fees from AbbVie, BMS, Eli Lilly and Company, Janssen, UCB, and grants and support for attending meetings and travel from Eli Lilly and Company, Janssen, UCB, Pfizer,

Muhammad Nisar received payment or honoraria for conferences and speakers bureaus from Roche, Chugai, MSD, AbbVie, Pfizer, BMS, Celgene, Novartis and UCB, undertakes clinical trials and has received support from Roche, Chugai, MSD, Abbvie, Pfizer, BMS, Celgene, Novartis and UCB, received support for attending meetings and/or travel from Roche, Chugai, MSD, Abbvie, Pfizer, BMS, Celgene, Novartis and UCB,

Vinod Chandran received payment or honoraria for speakers bureaus from Eli Lilly and Company, consulting fees from Amgen, AbbVie, BMS, Eli Lilly and Company, Janssen, Novartis, UCB, participated on a Data Safety Monitoring Board/Advisory Board for Janssen, participated in a leadership/fiduciary role for GRAPPA, and received grants or contracts from Amgen, AbbVie, Janssen,

Khai Jing Ng is a minor shareholder of Eli Lilly and Company, and is an employee of Eli Lilly and Company,

Marcus Ngantcha is an employee of Eli Lilly and Company,

Cedric Laedermann is a shareholder of Eli Lilly and Company, and an employee of Eli Lilly and Company,

Sebastian Moyano is an employee of Eli Lilly and Company,

Rieke Alten received payment or honoraria for speakers bureaus from AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Eli Lilly and Company, Mylan/Viatis, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB, consulting fees from AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Eli Lilly and Company, Mylan/Viatis, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB, and support for attending meetings and/or travel from AbbVie, Amgen, BMS, Celltrion, Chugai, Galapagos, Gilead, Janssen, Eli Lilly and Company, Mylan/Viatis, Novartis, Pfizer, Roche, and UCB,

Lars Erik Kristensen received fees for speaking from Pfizer, AbbVie, Amgen, UCB, Celgene, BMS, Sanofi, Biogen, Forward Pharma, MSD, Novartis, Eli Lilly, and Janssen pharmaceuticals, is a shareholder in Novo Nordisk, Eli Lilly, Merck, Novartis, and UCB, received consultancy fees from Pfizer, AbbVie, Amgen, UCB, Celgene, BMS, Sanofi, Biogen, Forward Pharma, MSD, Novartis, Eli Lilly, and Janssen pharmaceuticals, and IIT research grants from Novartis, Janssen, UCB, and Pfizer,

Dennis McGonagle received payment or honoraria for speakers bureaus from Eli Lilly and Company, and support for attending meetings and/or travel from Eli Lilly and Company

Vaskulitiden & Kollagenosen

VK.01

Efficacy and Safety of ABBV-599 High Dose (Elsubrutinib 60 mg and Upadacitinib 30 mg) and Upadacitinib Monotherapy for the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus: A Phase 2, Double-blind, Placebo-controlled Trial

Joan T. Merill¹, Yoshiya Tanaka², David D’Cruz^{3,4}, Karina Vila-Rivera⁵, Daniel Siri⁶, Xiaofeng Zeng⁷, Kristin M. D’Silva⁸, Ling Cheng⁸, Thierry Sornasse⁸, Thao T. Doan⁸, Denise Kruzikas⁸, Martin Aringer⁹, Alan Friedman⁸

¹Arthritis & Clinical Immunology Program, Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, Oklahoma, United States

²The First Department of Internal Medicine, University of Occupational and Environmental Health Japan, Kitakyushu, Japan

³School of Immunology & Microbial Sciences, King’s College London, London, Vereinigtes Königreich

⁴Louise Coote Lupus Unit, Department of Rheumatology, Guy’s Hospital, London, Vereinigtes Königreich

⁵GCM Medical Group, San Juan, Puerto Rico

⁶CAICI Institute, Rosario, Argentina

⁷Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Beijing, China

⁸AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, United States

⁹Department of Rheumatology, medical clinic and polyclinic III, Carl Gustav Carus University Hospital, Dresden, Germany

Einleitung:

ABBV-599 is a novel combination of elsubrutinib (ELS; a selective BTK inhibitor) and upadacitinib (UPA; a JAK inhibitor) that targets non-overlapping signaling pathways associated with systemic lupus erythematosus (SLE).

Objectives: Report results from SLEek, a phase 2, randomized, placebo (PBO)-controlled, multicenter study evaluating efficacy and safety of ABBV-599 and UPA in adults with moderately to severely active SLE (NCT03978520).

Methoden:

Patients (pts) were randomized 1:1:1:1:1 to once daily (QD) ABBV-599 high dose (HD; ELS 60 mg + UPA 30 mg), ABBV-599 low dose (LD; ELS 60 mg + UPA 15 mg), ELS 60 mg, UPA 30 mg, or PBO. The primary endpoint was the proportion of patients at W24 achieving SLE Responder Index-4 (SRI-4) and steroid dose ≤ 10 mg QD. The pre-specified 2-sided alpha level was 0.1.

Ergebnisse:

341 patients were enrolled. After a planned interim analysis when 50% of pts reached W24, the ABBV-599LD and ELS 60 mg arms were discontinued for lack of efficacy (no safety concerns). Of 205 continuing pts (ABBV-599HD n = 68, UPA 30 mg n = 62, PBO n = 75), baseline characteristics were well balanced. The primary endpoint was met by ABBV-599HD and UPA 30 mg vs PBO. Key secondary endpoints were also achieved at W48 in both groups (**Table**). Overall flares and time to first flare were substantially reduced in the ABBV-599HD and UPA 30 mg groups through W48 (**Figure**). Anti-double stranded DNA antibodies were significantly decreased with both treatments. TEAEs considered related to study drug were 42.6% ABBV-599HD, 32.3% UPA 30 mg, and 33.3% PBO. There were no malignancies or VTE. There were 3 non-fatal CV events (1 MI on PBO and 2 ruptured cerebral aneurysms [1 each on ABBV-599HD and UPA 30 mg]); all were assessed as unrelated to study drug by investigators. No new safety signals were observed beyond previously known data for UPA or ELS.

Schlussfolgerung:

ABBV-599HD (ELS 60 mg + UPA 30 mg) and UPA 30 mg demonstrated significant improvements in SLE disease activity and flares with acceptable safety through 48 weeks.

Offenlegungserklärung:

JTM has served as a consultant and/or scientific advisor for AbbVie, Alexion, Alumis, Amgen, Astra Zeneca, Aurinia, Bristol Myers Squibb, EMD Serono, Genentech, Gilead, GlaxoSmithKline, Lilly, Merck, Pfizer, Provention, Remegen, Sanofi, UCB, and Zenas, and has received research support from Astra Zeneca, Bristol Myers Squibb, and GlaxoSmithKline.

YT has received speaking fees and/or honoraria from AbbVie, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Chugai, Daiichi-Sankyo, Eisai, GlaxoSmithKline, Gilead, Lilly, Mitsubishi-Tanabe, and Pfizer, and has received research support from AbbVie, Asahi-Kasei, Boehringer Ingelheim, Chugai, Daiichi-Sankyo, Eisai, and Takeda.

DD'C has served as a consultant and/or scientific advisor for GlaxoSmithKline, Lilly, and UCB.

KV-R has served as a consultant and/or scientific advisor for AbbVie.

DS has received research support from AbbVie, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, Gilead, Hoffman Laroche, Jansen, Lilly, and Sanofi.

XZ has no conflicts of interest to report.

MA has served as a scientific advisor for AbbVie and received speaking fees from AbbVie.

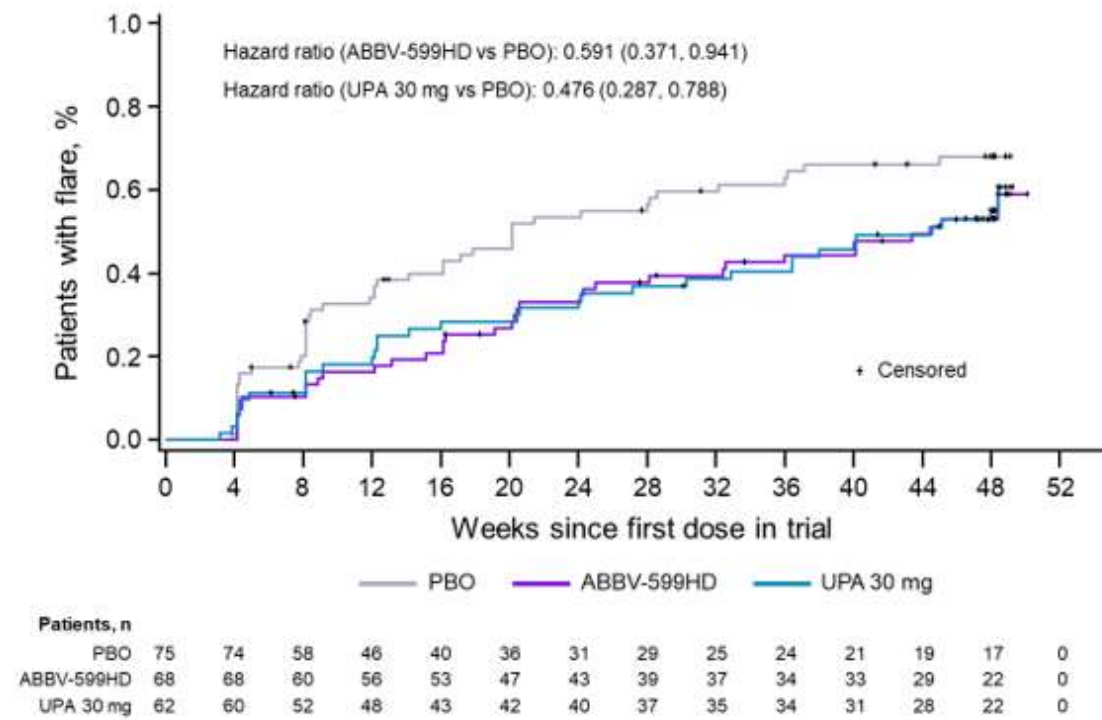
KMD'S, LC, TS, TTD, DK, and AF are full-time employees of AbbVie, and may hold AbbVie stock or stock options.

AbbVie Inc. participated in the study design; study research; collection, analysis, and interpretation of data; and writing, reviewing, and approving this abstract for submission. All authors had access to the data; participated in the development, review, and approval of the abstract. AbbVie funded the research for this study and provided writing support for this abstract. AbbVie and the authors thank the patients who participated in the study and all study investigators for their contributions. Medical writing assistance, funded by AbbVie, was provided by Callie A S Corsa, PhD, of JB Ashtin.

This abstract was previously presented at EULAR 2023.

| Table. Key Endpoints at Week 48 | | | |
|--|------------------------------|--------------------------------|---|
| | PBO (n = 75) | ABBV-599HD (n = 68) | UPA 30 mg (n = 62) |
| SRI-4 and steroid dose ≤ 10 mg QD, n (%) [95% CI] ^a | 24 (32.0) [21.4, 42.6] | 33 (48.5) [36.7, 60.4]* | 27 (43.5) [31.2, 55.9] |
| SRI-4, n (%) [95% CI] ^a | 24 (32.0) [21.4, 42.6] | 35 (51.5) [39.6, 63.3]* | 28 (45.2) [32.8, 57.5] ⁺ |
| BICLA, n (%) [95% CI] ^a | 19 (25.3) [15.5, 35.2] | 33 (48.5) [36.7, 60.4]*** | 33 (53.2) [40.8, 65.6]*** |
| LLDAS, n (%) [95% CI] ^a | 18 (24.0) [14.3, 33.7] | 27 (39.7) [28.1, 51.3]* | 31 (50.0) [37.6, 62.4]*** |
| Joint-Count 50 in patients with ≥ 6 affected joints at baseline, n/n (%) [95% CI] ^a | 26/59 (44.1) [31.4, 56.7] | 37/58 (63.8) [51.4, 76.2]* | 34/59 (57.6) [45.0, 70.2] ⁺ |
| CLASI-50 in patients with baseline CLASI ≥ 10, n/n (%) [95% CI] ^a | 5/14 (35.7) [10.6, 60.8] | 6/12 (50.0) [21.7, 78.3] | 5/8 (62.5) [29.0, 96.0]* |
| Change from baseline in steroid dose, mg, LS mean (SE) ^b | -1.5 (0.5) | -1.5 (0.5) | -1.2 (0.5) |
| SFI, events/patient-years (95% CI) ^c | | | |
| Overall flares | 2.8 (2.4, 3.3) | 1.5 (1.2, 1.9)*** | 2.0 (1.6, 2.4)** |
| Mild/moderate flares | 2.5 (2.1, 2.9) | 1.3 (1.0, 1.6)*** | 1.9 (1.5, 2.3)* |
| Severe flares | 0.3 (0.2, 0.5) | 0.2 (0.1, 0.3) | 0.2 (0.1, 0.3) ⁺ |
| Time to first flare by SFI, days, median (Q1, Q3) ^c | 141 (57, NE) | 312 (114, NE)* | 311 (99, NE)** |
| BILAG-based flare rate, estimated incidence rate ^c | 0.57 | 0.19* | 0.26 |
| Data are presented for the full analysis set. | | | |
| ^a Missing data imputed using NRI incorporating multiple imputation to handle missing data due to COVID 19. | | | |
| ^b Missing data imputed using MMRM. | | | |
| ^c Observed data w/o imputation. | | | |
| *P < .1; **P < .05; ***P < .01, ****P < .001 vs PBO. | | | |
| ABBV-599HD, elsubrutinib 60 mg QD and UPA 30 mg QD; CLASI-50, ≥ 50% reduction in CLASI activity score; Joint-Count 50, ≥ 50% improvement in tender or swollen lupus joints; LLDAS, Lupus Low Disease Activity State; NE, not estimated; PBO, placebo; SFI, SELENA SLEDAI Flare Index; UPA, upadacitinib. | | | |

Figure. Time to First Flare by SELENA SLEDAI Flare Index.



Missing data imputed using AO.

ABBV-599HD, elsubrutinib 60 mg QD and UPA 30 mg QD; AO, as observed; PBO, placebo; SELENA, Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment; SLEDAI, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index; UPA, upadacitinib.

VK.02

Sarilumab in patients with relapsing polymyalgia rheumatica: A phase 3, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial (SAPHYR)

Bhaskar Dasgupta¹, Sebastian Unizony², Kenneth Warrington³, Jennifer Sloane⁴, Angeliki Giannelou⁵, Michael C Nivens⁵, Bolanle Akinlade⁵, Wanling Wong⁶, Yong Lin⁶, Frank Buttgereit⁷, Valerie Devauchelle-Pensec⁸, Andrea Rubbert-Roth⁹, Robert F. Spiera¹⁰

¹Anglia Ruskin University, East Anglia, Vereinigtes Königreich

²Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02114, United States

³Mayo Clinic College of Medicine, Division of Rheumatology, Rochester, MN 55905, United States

⁴Sanofi, Cambridge, Massachusetts, United States

⁵Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, New York, United States

⁶Sanofi, Bridgewater, New Jersey, United States

⁷Charité University Hospital, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Germany

⁸CHRU de Brest, Service de Rhumatologie, Brest, France

⁹Klinik für Rheumatologie, St Gallen, Schweiz

¹⁰Hospital for Special Surgery, Scleroderma, Vasculitis, and Myositis Center, New York, United States

Introduction:

SAPHYR study (NCT03600818) assessed the efficacy and safety of sarilumab, an interleukin-6 receptor inhibitor, with 14 week (W) glucocorticoid (GC)-taper in patients with GC-resistant Polymyalgia rheumatica (PMR) who flared on ≥ 7.5 mg/day prednisone or equivalent.

Methods:

Patients were randomized (1:1) to 52W sarilumab 200mg every 2W (Q2W)+14W GC-taper (sarilumab arm) OR placebo Q2W+52W GC-taper (comparator arm). The primary endpoint included proportion of patients achieving sustained remission (SR) at W52, defined as disease remission by W12, absence of disease flare, C-reactive protein (CRP) normalization, and adherence to GC-taper, from W12 to W52.

Results:

Between 10/2018 and 07/2020, 60 and 58 patients randomized to sarilumab and comparator arms. Demographics includes; patients primarily female, Caucasian, median age ~ 70 years (**Table**). Overall, 78 patients completed treatment (sarilumab n=42; comparator n=36). Primary reasons for treatment discontinuation were adverse events (AEs) (sarilumab n=7; comparator n=4) and lack of efficacy (sarilumab n=4; comparator n=9).

SR rate was significantly higher in sarilumab arm vs comparator arm (28.3% vs 10.3%; P=0.0193). Sensitivity analysis excluding CRP and ESR from SR definition was consistent with primary analysis (31.7% vs 13.8%; P=0.0280). All SR components favored sarilumab (**Figure**) with 44 % less flare risk than comparator arm after achieving clinical remission (16.7% vs 29.3%; hazard ratio 0.56; 95% CI 0.35-0.90; P=0.0158).

The comparator arm required more additional GCs vs sarilumab arm, due to PMR flare (median difference in actual and expected cumulative dose 199.5mg vs 0.0mg; P=0.0189). The cumulative GC-toxicity index scores numerically favored sarilumab. PMR activity scores improved in sarilumab arm vs comparator arm (LS mean -15.57 vs -10.27, nominal P=0.0002). Patient reported outcome analyses (physical and mental health component scores, and disability index) favored sarilumab.

Incidence of treatment-emergent AEs (TEAEs) was numerically higher in sarilumab arm (94.9% vs 84.5%) and included [neutropenia (15.3%), and arthralgia (15.3%)] vs comparator arm [insomnia (15.5%)] the frequency of serious AEs was higher in comparator arm vs sarilumab arm (20.7% vs 13.6%). No deaths were reported.

Conclusion:

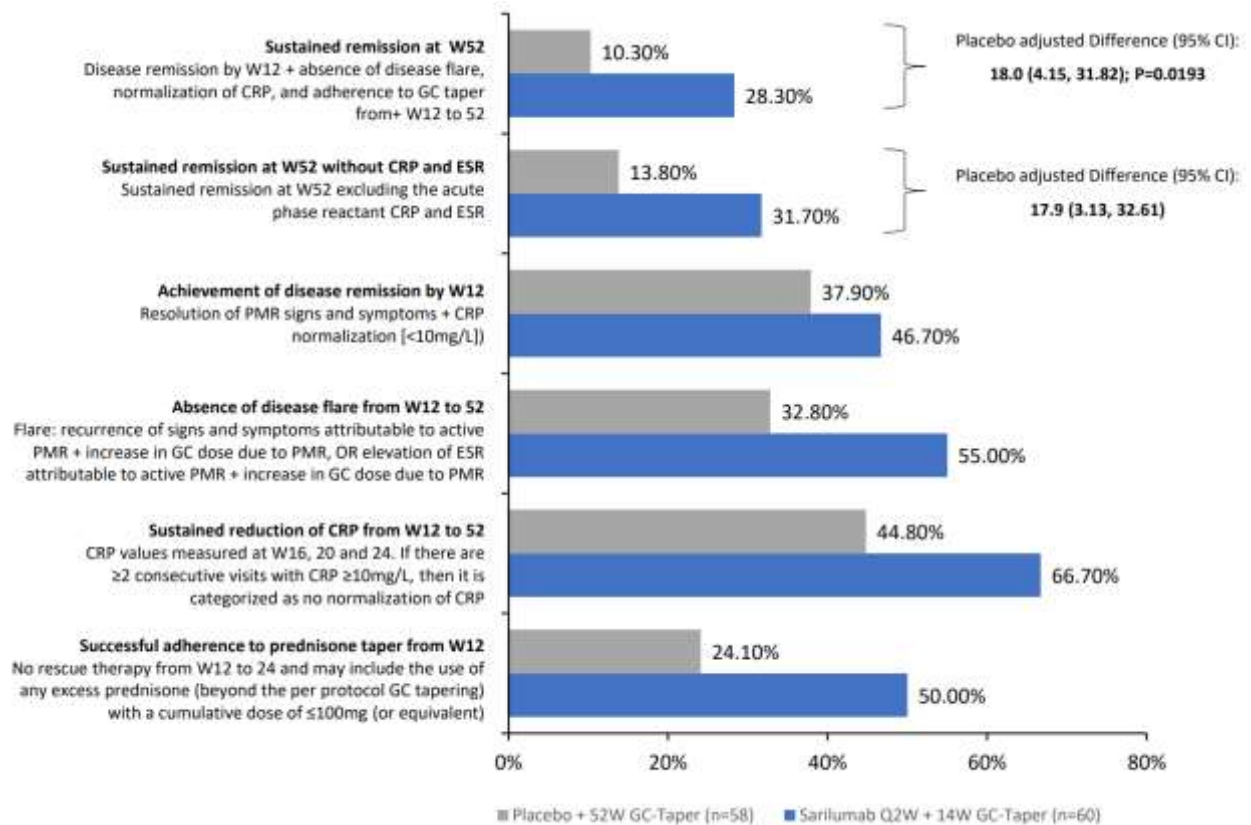
Sarilumab+14W GC-taper demonstrated significant efficacy vs comparator arm in GC refractory PMR patients, including clinically meaningful improvement in quality of life. Safety was consistent with the known safety profile of sarilumab.

Table. Demographics and baseline characteristics

| Parameter | Sarilumab + 14W GC-taper (n=60) | Placebo + 52W GC-taper (n=58) |
|--|---------------------------------|-------------------------------|
| Age (years), median (range) | 69.0 (51–88) | 70.0 (52–88) |
| Sex (female), n (%) | 45 (75.0) | 37 (63.8) |
| Race, n (%) | | |
| Caucasian | 50 (83.3) | 48 (82.8) |
| Asian | 1 (1.7) | 2 (3.4) |
| Not reported | 9 (15.0) | 8 (13.8) |
| PMR duration (diagnosis date to baseline),* median days (range) | 291.5 (78–3992) | 309.5 (66–2784) |
| Any prior disease modifying anti-rheumatic drugs, n (%) | | |
| Methotrexate | 5 (8.3) | 10 (17.2) |
| Leflunomide | 2 (3.3) | 1 (1.7) |
| Azathioprine | 0 | 1 (1.7) |
| Hydroxychloroquine | 1 (1.7) | 1 (1.7) |
| Adalimumab | 1 (1.7) | 0 |
| Tocilizumab | 0 | 1 (1.7) |
| CRP (mg/L), median (range) | 6.76 (0.5–38.2) | 5.69 (0.1–62.3) |
| Erythrocyte sedimentation rate (mm/h), median (range) | 25.00 (2.0–115.0) | 22.00 (5.0–85.0) |

* sarilumab n = 54; comparator n = 50

Figure. Summary of disease remission, disease flare, CRP reduction, and adherence to prednisone taper



CI, confidence interval; EQ-5D, EuroQol 5-dimension questionnaire; FACIT-Fatigue, functional assessment of chronic illness therapy fatigue scale; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; MD-VAS, physician global assessment of disease activity-Visual Analog Scale; SD, standard deviation; SF-36, short form 36-item questionnaire.

Author Disclosures:

Robert Spiera Consultant of: Sanofi, GSK, Novartis, Chemocentryx, Roche-Genentech, AbbVie, Vera, Grant/research support from: GSK, Chemocentryx, Corbus, Inflarx, Boehringer Ingelheim; **Sebastian Unizony** Consultant of: Sanofi, Kiniksa, Janssen, Grant/research support from: Genentech, **Kenneth J Warrington** Paid instructor for: Chemocentryx, Grant/research support from: Eli Lilly, Kiniksa, GSK, **Jennifer Sloane** Employee of: Sanofi; **Angeliki Giannelou** Shareholder of: Regeneron, Employee of: Regeneron at the time of study conduct and original presentation, **M.C. Nivens** Shareholder of: Regeneron, Employee of: Regeneron at the time of study conduct and original presentation; **Bolanle Akinlade** Shareholder of: Regeneron, Employee of: Regeneron, **Wanling Wong** Employee of: Sanofi, **Yong Lin** Employee of: Sanofi, **Frank Buttgerit** Consultant of: Sanofi, Horizon Pharma, Roche, Galapagos, AbbVie, Novartis, Grant/research support from: Sanofi, Horizon Pharma, Roche, Galapagos, AbbVie, Novartis; **Valerie Devauchelle-Pensec**: None declared, **Andrea Rubbert-Roth** Consultant of: Sanofi, Speakers' bureau: Sanofi, Roche; **Bhaskar Dasgupta** Consultant of: Sanofi, Roche Chugai, Speaker's bureau: Roche Chugai, Cipla, Grant/research support from: Sanofi, Roche, AbbVie.

Funding: The study was funded by Sanofi and Regeneron.

Acknowledgements:

Medical writing support for the original abstract was provided by Vijay Kadasi of Sanofi and funded by Sanofi. Editorial support for this encore abstract was provided by Akash Nawkhare, M.Tech. (Pharm.), of Sanofi. Data included in this abstract were originally presented at the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR) 2022, Copenhagen, Denmark, June 1–4, 2022, and published in The New England Journal of Medicine (NEJM) doi: 10.1056/NEJMoa2303452.

Treatment patterns and immunological parameters from the SPOCS study in Germany

Martin Aringer¹, Julius Brandenburg², Christian Körner², Bo Ding³

¹University Medical Center, Faculty of Medicine Carl Gustav Carus at the TU Dresden, Dresden, Germany

²Medical Affairs, AstraZeneca, Hamburg, Germany

³BioPharmaceuticals Medical, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden

Einleitung:

The international SLE Prospective Observational Cohort Study (SPOCS) collected data on patients with moderate to severe SLE disease in eight countries, of which one was Germany. SPOCS was performed before anifrolumab became available. Type 1 interferon signature status (IFNGS) was analyzed for patients included, in order to analyze possible associations of IFNGS state with disease course and outcomes.

Methoden:

Patients prospectively followed in SPOCS had moderate to severe SLE active on inclusion (with SLEDAI ≥ 6 or modified SLEDAI ≥ 4) and had received standard therapy with ≥ 6 months of systemic SLE treatment. Data were collected biannually over a period of 36 months. These included type of medication (expressed as percentage of patients receiving antimalarials, corticosteroids, immunosuppressants and biologics), C3 and C4 complement levels and SLEDAI-2K scores, which were also used to quantify the organ systems involved.

Ergebnisse:

In Germany, 74 patients were enrolled (47 with high, 22 with low IFNGS at baseline, no data for 5). Approximately three quarters were treated with antimalarials (72%) and glucocorticoids (72%), two thirds (65%) received methotrexate or immunosuppressants, 22% biologics at baseline. After baseline, disease activity by SLEDAI and complement decrease tended to improve (SLEDAI-2K 10.6 ± 4.7 at baseline (BL), 7.4 ± 7.2 at 3 months (mo), 4.3 ± 4.0 at 36 mo). Oral glucocorticoids tended to decrease over time in IFNGS high patients, but with considerable fluctuation, and remained largely stable in IFNGS low patients (Table). Proportions of German patients taking antimalarials and immunosuppressants remained largely stable through 36 months, while the percentages of patients receiving corticosteroids and biologics increased to 79% and 27%, respectively. Of interest, hydroxychloroquine use showed a trend to being lower in IFNGS high patients.

Schlussfolgerung:

SLE patients with active disease included into the SPOCS study in Germany tended to improve over time with regard to disease activity. IFNGS high patients tended to fluctuate more and had numerically lower hydroxychloroquine use.

| | BL | 6 mo | 12 mo | 18 mo | 24 mo | 30 mo | 36 mo |
|-----------------------------------|-----------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| IFNGS^{hi} | | | | | | | |
| N | 47 | 35 | 30 | 35 | 28 | 29 | 28 |
| po GC n (%) | 34 (72%) | 26 (74%) | 18 (60%) | 19 (54%) | 19 (68%) | 14 (48%) | 18 (64%) |
| po pred mg | 6.2±8.4 | 5.8±4.5 | 4.6±4.0 | 4.4±2.7 | 5.3±5.0 | 4.2± 2.7 | 3.7±1.8) |
| HCQ | 30 (64%) | 22 (63%) | 20 (67%) | 23 (66%) | 18 (64%) | 18 (62%) | 16 (57%) |
| IFNGS^{low} | | | | | | | |
| N | 22 | 20 | 20 | 18 | 18 | 20 | 18 |
| po GC n (%) | 15 (69%) | 13 (65%) | 13 (65%) | 11 (61%) | 12 (67%) | 12 (60%) | 12 (67%) |
| po pred mg | 3.8±2.1 | 5.6±2.9 | 5.6±2.6 | 4.7±2.1 | 4.8±2.0 | 5.1±2.4 | 4.0±1.3 |
| HCQ | 19 (86%) | 17 (85%) | 17 (85%) | 16 (89%) | 15 (83%) | 17 (85%) | 16 (89%) |
| Full German cohort | | | | | | | |
| N | 74 | 59 | 54 | 57 | 50 | 53 | 48 |
| po GC n (%) | 53 (72%) | 42 (71%) | 34 (63%) | 32 (56%) | 33 (66%) | 29 (55%) | 31 (65%) |
| po pred mg | 5.6±7.1 | 5.7± 3.9 | 5.0± 3.3 | 4.5±2.4 | 5.1±3.9 | 4.7±2.4 | 3.9±1.6 |
| HCQ | 53 (72%) | 42 (71%) | 40 (74%) | 42 (74%) | 36 (72%) | 38 (72%) | 34 (71%) |

Table. Medication use among German SPOCS patients from baseline through 36 months. GC, glucocorticoid; HCQ, Hydroxychloroquine; n, number of patients; IFNGS, Type 1 interferon signature state; BL, baseline; Mo, month; PO, peroral.

VK.04

Safety and Efficacy of Avacopan in Patients 65 Years and Older with ANCA-Associated Vasculitis

Duvuru Geetha¹, Christian Pagnoux², Sebastian E. Sattui³, Peter A. Merkel⁴, David R. Jayne⁵, Ilona Gawronska⁶

¹Division of Nephrology, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, United States

²Division of Rheumatology, University of Toronto/Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada

³Division of Rheumatology and Clinical Immunology, University of Pittsburgh, Pittsburgh, United States

⁴Division of Rheumatology at the University of Pennsylvania, Philadelphia, United States

⁵Director of the Vasculitis and Lupus Service at the University of Cambridge, Cambridge, Vereinigtes Königreich

⁶CSL Vifor MSL, München, Germany

Einleitung:

Older adults are at increased risk of glucocorticoid (GC)-related toxicity; minimization of GCs is a major focus for treatment of patients with ANCA-associated vasculitis (AAV). Although AAV especially affects older adults, many studies have excluded patients >75 years (y). In the Phase 3 ADVOCATE trial of avacopan, there was no exclusion criterion for maximum participant age.

Methoden:

This post hoc analysis reports safety and efficacy of avacopan compared to a prednisone taper in the subgroups of patients 65-74y (N=109) and ≥75y (N=51).

Ergebnisse:

In both studied age and treatment groups, a similar proportion of patients (69.4-73.1%) achieved remission at week 26 (**Table 1**). In the 65-74y age group, sustained remission rates at week 52 were 55.1% in the prednisone arm and 65.0% in the avacopan arm. Relapse rates were 18.8% in the prednisone arm and 12.3% in the avacopan arm. The total all-source median GC dose was 5.3x higher in the prednisone vs avacopan arm. Serious adverse events (SAEs) occurred in 22/49 patients (45%) in the prednisone arm (2 deaths) and 25/60 patients (42%) in the avacopan arm (2 deaths). In the ≥75y age group, sustained remission rates at week 52 were 56.0% in the prednisone arm and 65.4% in the avacopan arm. Relapse rates were 20.8% in the prednisone arm and 3.8% in the avacopan arm. Median GC dose was 4.8x higher in the prednisone vs avacopan arm. SAEs occurred in 14/25 patients (56%) in the prednisone arm and 17/26 patients (65%) in the avacopan arm. Other results including renal and quality of life outcomes are in **Table 1**.

Schlussfolgerung:

A subgroup analysis of patients ≥ 65 y demonstrated similar trends of efficacy and safety of avacopan as in the overall ADVOCATE trial, including reductions in GC-related toxicities, supporting a role for avacopan in the treatment of older adults with AAV.

| Outcome | Age 65-74 (N=109) | | Age ≥ 75 (N=51) | |
|--|-------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|
| | Prednisone taper (n=49) | Avacopan (n=60) | Prednisone taper (n=25) | Avacopan (n=26) |
| Remission at week 26, n (%) | 34 (69.4) | 43 (71.7) | 18 (72.0) | 19 (73.1) |
| Sustained remission at week 52, n (%) | 27 (55.1) | 39 (65.0) | 14 (56.0) | 17 (65.4) |
| Relapse rate*, n (%) | 9 (18.8) | 7 (12.3) | 5 (20.8) | 1 (3.8) |
| eGFR change at week 52 [†] , LSM \pm SEM | 5.4 \pm 1.6 | 4.6 \pm 1.5 | 7.8 \pm 1.7 | 10.7 \pm 1.7 |
| UACR percent change at week 4 [‡] , LSM \pm SEM | -19 \pm 16.6 | -34 \pm 15.5 | -8 \pm 24.7 | -33 \pm 26.3 |
| SF-36 PCS change at week 52, LSM \pm SEM | 1.3 \pm 1.3 | 3.0 \pm 1.2 | 0.7 \pm 2.5 | 3.2 \pm 2.2 |
| SF-36 MCS change at week 52, LSM \pm SEM | 5.4 \pm 1.6 | 6.9 \pm 1.4 | 7.4 \pm 3.0 | 7.0 \pm 2.6 |
| EQ-5D-5L VAS change at week 52, LSM \pm SEM | 6.0 \pm 2.5 | 13.0 \pm 2.2 | 2.4 \pm 5.5 | 13.7 \pm 4.7 |
| EQ-5D-5L Index change at week 52, LSM \pm SEM | 0.020 \pm 0.03 | 0.032 \pm 0.02 | 0.021 \pm 0.06 | 0.040 \pm 0.05 |
| GTI-CWS at week 26, LSM \pm SEM | 53.6 \pm 7.2 | 43.4 \pm 6.3 | 51.4 \pm 10.1 | 33.1 \pm 8.8 |
| GTI-AIS at week 26, LSM \pm SEM | 15.1 \pm 6.8 | 13.6 \pm 5.9 | 15.1 \pm 9.7 | 0.4 \pm 8.5 |
| Total all-source GC dose, mg (mean / median) | 3,579 / 3,055 | 1,410 / 575 | 3,382 / 2,840 | 1,718 / 588 |
| Total AEs, n (%) patients, n events | 48 (98.0) 681 events | 59 (98.3) 623 events | 25 (100.0) 318 events | 26 (100.0) 273 events |
| AEs of Infections, n (%) patients, n events | 38 (77.6) 88 events | 40 (66.7) 86 events | 20 (80.0) 40 events | 20 (76.9) 42 events |
| AEs possibly related to GCs, n (%) patients | 41 (83.7) | 30 (50.0) | 20 (80.0) | 24 (92.3) |
| Total SAEs, n (%) patients, n events | 22 (44.9) 51 events | 25 (41.7) 43 events | 14 (56.0) 34 events | 17 (65.4) 22 events |
| SAEs of Infections, n (%) patients, n events | 5 (10.2) 6 events | 11 (18.3) 13 events | 6 (24.0) 8 events | 4 (15.4) 4 events |
| SAEs possibly related to GCs, n (%) patients | 4 (8.2) | 7 (11.7) | 7 (28.0) | 5 (19.2) |
| Deaths, n (%) | 2 (4.1) | 2 (3.3) | 0 (0.0) | 0 (0.0) |

* Relapse rates are based on the number of patients who achieved a BVAS of 0 during the 52-week treatment period
[†] eGFR assessed only in patients with renal involvement (based on BVAS) at baseline
[‡] UACR assessed only in patients with renal involvement (based on BVAS) at baseline and baseline UACR ≥ 10 mg/g creatinine
 AE, adverse events; AIS, aggregate improvement score; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; CWS, cumulative worsening score; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GC, glucocorticoid; GTI, glucocorticoid toxicity index; LSM, least squares mean; MCS, mental component summary; PCS, physical component summary; SAE, serious adverse event; SEM, standard error of the mean; SF-36, Short Form-36; UACR, urine albumin:creatinine ratio; VAS, visual analogue scale.

Table 1: Safety and Efficacy Outcomes in Patients with ANCA-Associated Vasculitis Aged 65 to 74 Years and 75 Years and Older in the ADVOCATE

Das primäre Sjögren-Syndrom ist mit vorzeitigem Schlaganfall assoziiert.

Sonja Beider¹, Clara Zippel¹, Nadine Zehrfeld¹, Tabea Seeliger², Thomas Skripuletz², Torsten Witte¹, Diana Ernst¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Germany

²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Germany

Einleitung:

Das primäre Sjögren-Syndrom (pSS) geht mit einem erhöhten Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse (CVE) einher [1, 2]. In einer pSS-Kohorte aus unserer Ambulanz wurde eine Verbindung zu einem frühzeitig (mit einem Medianalter von 55,2 Jahren) auftretenden Schlaganfall aufgezeigt [3]. Das Ziel der aktuellen Studie war, die Assoziation zwischen pSS und Schlaganfall im jüngeren Alter zu untersuchen und Unterschiede zwischen pSS-PatientInnen mit und ohne CVE bzw. CVE-PatientInnen mit und ohne pSS zu vergleichen.

Methoden:

Von August 2018 bis September 2023 wurden 548 pSS-PatientInnen (nach Klassifikationskriterien der ACR/EULAR) sowie weitere 560 PatientInnen mit Hirninfarkten konsekutiv in die Studie aufgenommen. Für eine Gruppe der pSS-PatientInnen mit ≥ 1 CVE in der Anamnese (pSS-Apoplex) wurde mithilfe von Propensity-Scores Matching (PSM) nach Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie zwei Kontrollgruppen im Verhältnis 1:3 gebildet: pSS KG (pSS ohne CVE) und Neuro KG (bestätigter Schlaganfall ohne pSS). Es wurde außerdem ein Vergleich der Daten von pSS-PatientInnen mit CVE < 50 Jahren (juvener Schlaganfall, JS) mit den Älteren (späterer Schlaganfall, SPS) unternommen. Die Daten wurden mittels standardisierter institutioneller Fragebögen und der Einsichtnahme in Patientenakten erhoben. Die statistische Auswertung erfolgte mittels SPSS 29 (IBM, Armonk, NY, USA).

Ergebnisse:

37/548 pSS-PatientInnen (6,8 %) hatten ≥ 1 CVE, einschließlich ischämischer Schlaganfälle, in der Vorgeschichte. Jeweils 111 PatientInnen wurden nach Matching der pSS KG und der Neuro KG zugewiesen. Das Medianalter betrug in allen Gruppen 60 Jahre. In beiden Schlaganfallgruppen wurde im Vergleich zu pSS-Kontrollen eine signifikante männliche Dominanz beobachtet: 13/37 (35,1 %) Männer in pSS-Apoplex, 52/111 (46,8 %) in Neuro KG und nur 19/111 (17,1 %) in pSS KG ($p < 0,001$).

Das Medianalter beim Auftreten eines Schlaganfalls war in der pSS-Apoplex-Gruppe signifikant niedriger als bei PatientInnen in der Neuro KG (53 vs. 60 Jahre, $p = 0,042$). Schlaganfälle in einem Alter < 40 Jahren traten bei 7/37 (18,9 %) der pSS-Apoplex-PatientInnen auf, verglichen mit nur 6/111 (5,4 %) der PatientInnen in den Neuro-Kontrollen ($p = 0,041$). Schlaganfälle zwischen 40-50 Jahren machten weitere 8/37 (21,6 %) in der pSS-Apoplex-Gruppe aus, verglichen mit 17/111 (15,3 %) der Neuro-Kontrollen. Die pSS-PatientInnen mit Schlaganfall < 50 Jahren (15/37, 40,5 %) waren im Durchschnitt 25 Jahre jünger als PatientInnen mit später auftretendem Schlaganfall (22/37, 59,5 %) mit einem Medianalter von 41 vs. 66,5 Jahren ($p < 0,001$). Beim Vergleich kardiovaskulärer Risikofaktoren wurden Ähnlichkeiten zwischen pSS-Apoplex und Neuro KG festgestellt, während die pSS KG niedrigere Prävalenzen aufwies (Tabelle 1).

Tab. 1: PatientInnen mit pSS und CVE vs. Kontrollgruppen

| Parameter | pSS-Apoplex (n= 37) | pSS KG (n= 111) | Neuro KG (n= 111) | p |
|--|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-----------|
| Alter, mean \pm SD, Median (min – max) | 62,3 \pm 14,0 60 (34 – 90) | 62,0 \pm 13,4 60 (33 – 86) | 62,2 \pm 14,0 60 (27 – 90) | 0,882 |
| Alter bei CVE, mean \pm SD, Median (min – max) | 55,1 \pm 16,7 53 (21 – 85) | | 61,1 \pm 14,7 60 (27 – 90) | 0,042 |
| Alter bei Diagn. pSS, mean \pm SD, Median (min – max) | 55,7 \pm 14,1 56 (27 – 86) | 53,9 \pm 13,7 53 (26 – 82) | | 0,483 |
| Erkrankungsdauer, Mo Median (min – max) | 108 (17 – 284) | 64 (20 – 407) | | 0,820 |
| Serologie | | | | |
| ANA ($> 1 : 160$) | 29 (78,4 %) | 80 (72,1 %) | | 0,451 |
| RF (> 14 IU/ml) | 8 (21,6 %) | 38 (34,2 %) | | 0,151 |
| Anti-SSA/Ro (> 7 U/ml) | 21 (56,8 %) | 64 (57,7 %) | | 0,924 |
| Anti-SSB/La (> 7 U/m) | 12 (32,4 %) | 35 (31,5 %) | | 0,919 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | | |
| Männliches Geschlecht | 13 (35,1 %) | 19 (17,1 %) | 52 (46,8 %) | $< 0,001$ |
| Arterieller Hypertonus | 22 (59,5 %) | 28 (25,2 %) | 54 (65,1 %) | $< 0,001$ |
| Hypercholesterinämie | 12 (32,4 %) | 19 (17,1 %) | 21 (25,6 %) | 0,112 |
| Diabetes mellitus | 5 (13,5 %) | 10 (9,0 %) | 15 (13,5 %) | 0,533 |
| Adipositas | 10 (27 %) | 23 (20,7 %) | 9 (24,3 %) | 0,926 |
| pSS-Krankheitsaktivität | | | | |
| ESSDAI, mean \pm SD | 12,0 \pm 8,8 | 9,3 \pm 8,4 | | 0,105 |
| ESSDAI ≥ 5 | 31 (83,8 %) | 68 (61,3 %) | | 0,012 |
| ZNS Domäne | 4,3 \pm 5,8 | 0,6 \pm 2,7 | | 0,001 |
| PNS Domäne | 4,7 \pm 5,5 | 2,2 \pm 4,3 | | 0,013 |
| ESSPRI, mean \pm SD | 4,5 \pm 2,9 | 4,4 \pm 2,5 | | 0,799 |
| ESSPRI ≥ 5 | 21 (56,8 %) | 60 (54,1 %) | | 0,775 |
| Schmerz (ESSPRI) | 6,03 \pm 2,7 | 4,37 \pm 3,2 | | 0,011 |
| Komorbiditäten | | | | |
| Raynaud Syndrom | 16 (43,2 %) | 40 (36 %) | | 0,434 |
| Vaskulitis | 5 (13,5 %) | 4 (3,6 %) | | 0,029 |
| Thrombosen | 6 (16,2 %) | 17 (15,3 %) | | 0,896 |
| Polyneuropathie | 19 (51,4 %) | 30 (27,0 %) | | 0,006 |
| Zentrales Nervensystem | 9 (24,3 %) | 12 (10,8 %) | | 0,041 |
| Autoimmune Thyroiditis | 4 (10,8 %) | 3 (2,7 %) | | 0,044 |

SD Standardabweichung, *Anti-SSA* anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A Antikörper, *Anti-SSB* Anti-Sjögren'syndrome-related antigen B Antikörper, *ESSDAI* EULAR Sjögren's syndrome disease activity index, *ESSPRI* EULAR Sjogren's Syndrome Patient Reported Index, *min – max* Minimum – Maximum, *ANA* Antinukleare Antikörper, *RF* Rheumafaktor, *KG* Kontrollgruppe, *p* Signifikanzwert

Ein ESSDAI-Score > 5 kam bei pSS-Apoplex signifikant häufiger im Vergleich zu pSS KG vor ($p = 0,012$). Erwartungsgemäß zeigten sich signifikante Unterschiede insbesondere in den Domänen peripheres Nervensystem (PNS) ($p = 0,013$) und zentrales Nervensystem (ZNS) ($p < 0,001$). Der ESSPRI-Score war in beiden pSS-Gruppen ähnlich. Der Schmerzscore war jedoch bei pSS-Apoplex im Vergleich zur pSS KG signifikant höher ($p = 0,011$). Polyneuropathien ($p = 0,006$) und Vaskulitis ($p = 0,029$) wurden häufiger in der pSS-Apoplex Gruppe festgestellt, passend zur neurologischen Manifestation. Bemerkenswert ist, dass 18/37 (48,6 %) der pSS-Apoplex-PatientInnen einen Schlaganfall noch vor pSS-Diagnosestellung erlitten. Dies war besonders bei JS-PatientInnen der Fall ($p = 0,070$), obgleich

alle diese PatientInnen bereits zum Zeitpunkt des CVE Sicca-Symptome aufwiesen. Die Zeitspanne zwischen Erstmanifestation der Symptomatik und der pSS-Diagnosestellung war in der JS-Gruppe mit einer medianen Dauer von vier Jahren deutlich verzögert, während sie bei PatientInnen, die zuerst pSS und später ein CVE entwickelten, kürzer als ein Jahr betrug ($p = 0,017$). PatientInnen mit früherem und späterem Schlaganfall zeigten keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf kardiovaskuläre Risiken oder Krankheitsaktivität, mit Ausnahme von Hypertonie, die erwartungsgemäß in der SPS-Gruppe höher war (Tab. 2).

Tab. 2: Jüngere und ältere PatientInnen mit Schlaganfall

| Parameter | JS-Gruppe (n= 15) | SPS-Gruppe (n= 22) | p |
|--|--------------------------------|-----------------------------------|---------|
| Alter, mean \pm SD, Median (min – max) | 50,3 \pm 9,6 51 (34 – 66) | 70,5 \pm 9,9 70 (54 – 90) | < 0,001 |
| Alter bei Diagn. pSS, mean \pm SD, Median (min – max) | 44,0 \pm 9,9 46 (27 – 62) | 63,7 \pm 10,5 61 (49 – 86) | < 0,001 |
| Alter bei Schlaganfall, mean \pm SD, Median (min – max) | 38,7 \pm 8,7 41 (21 – 49) | 66,3 \pm 10,1 66,5 (51 – 85) | < 0,001 |
| Erkrankungsdauer, Mo, Median (min – max) | 84 (17 – 284) | 123 (35 – 279) | 0,381 |
| Kardiovaskuläre Risikofaktoren | | | |
| Männliches Geschlecht | 3 (20 %) | 10 (45,5 %) | 0,111 |
| Arterieller Hypertonus | 5 (33,3 %) | 17 (77,3 %) | 0,008 |
| Hypercholesterinämie | 5 (33,3 %) | 7 (31,8 %) | 0,923 |
| Diabetes mellitus | 2 (13,3 %) | 3 (13,6 %) | 0,979 |
| Adipositas | 5 (33,3 %) | 5 (22,7 %) | 0,769 |
| Rauchen | 3 (20 %) | 3 (13,6 %) | 0,835 |
| Familienanamnese | 6 (40 %) | 6 (27,3 %) | 0,417 |
| Serologie | | | |
| ANA (> 1 : 160) | 11 (73,3 %) | 18 (81,8 %) | 0,538 |
| RF (> 14 IU/ml) | 3 (20 %) | 5 (22,7 %) | 0,469 |
| Anti-SSA/Ro (> 7 U/ml) | 7 (46,7 %) | 14 (63,6 %) | 0,341 |
| Anti-SSB/La (> 7 U/m) | 3 (20 %) | 7 (31,8 %) | 0,427 |
| pSS Krankheitsaktivität | | | |
| ESSDAI, mean \pm SD | 11,8 \pm 9,2 | 12,1 \pm 8,7 | 0,274 |
| ESSPRI, mean \pm SD | 5,1 \pm 2,9 | 4,1 \pm 3,0 | 0,320 |
| Komorbiditäten | | | |
| Raynaud Syndrom | 5 (33,3 %) | 11 (50 %) | 0,315 |
| Vaskulitis | 3 (20 %) | 2 (9,1 %) | 0,341 |
| Thrombosen | 4 (26,7 %) | 2 (9,1 %) | 0,154 |
| Polyneuropathie | 7 (46,7 %) | 12 (54,5 %) | 0,638 |
| Zentrales Nervensystem | 4 (26,7 %) | 5 (22,7 %) | 0,784 |
| Autoimmune Thyroiditis | 6/12 (50 %) | 4/12 (33,3 %) | 0,340 |
| <i>JS</i> Juveniler Schlaganfall (< 50 Jahre), <i>SPS</i> späterer Schlaganfall (\geq 50 Jahre), <i>SD</i> Standardabweichung, <i>Anti-SSA</i> anti-Sjögren's-syndrome-related antigen A Antikörper, <i>Anti-SSB</i> Anti-Sjögren's-syndrome-related antigen B Antikörper, <i>ESSDAI</i> EULAR Sjögren's syndrome disease activity index, <i>ESSPRI</i> EULAR Sjögren's Syndrome Patient Reported Index, <i>min – max</i> Minimum – Maximum, <i>ANA</i> Antinukleäre Antikörper, <i>RF</i> Rheumafaktor, <i>KG</i> Kontrollgruppe, <i>p</i> Signifikanzwert | | | |

JS-PatientInnen neigten im Vergleich zu den SPS-PatientInnen zu einer höheren Prävalenz einer Vaskulitis (3/15, 20 % vs. 2/22, 9,1 %) sowie zu einem erhöhten Auftreten von Thrombosen (4/15, 26,7 % vs. 2/22, 9,1 %). Die geringe Kohorten-Größe lässt keine statistische Auswertung zu.

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse bestätigen eine Assoziation zwischen pSS und CVE, wobei die Schlaganfälle bereits in einem relativ jungen Alter von 53 Jahren auftraten. Der Hauptunterschied zwischen pSS-Apoplex und Neuro KG war das signifikant jüngere Alter zum Zeitpunkt des Ereignisses, während klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren sehr ähnlich waren. Dieser Umstand deutet darauf hin, dass autoimmun-entzündliche Prozesse eine Rolle bei der Pathogenese der Schlaganfälle bei diesen PatientInnen spielen könnten. Bei pSS-Apoplex-PatientInnen war die pSS-Diagnosestellung häufig

verzögert und nicht selten erst nach dem Schlaganfall, obwohl die Symptommanifestation bei allen PatientInnen bereits vor dem Ereignis bestand. Unsere Ergebnisse legen nahe, dass ein Screening auf pSS insbesondere bei jüngeren PatientInnen mit Schlaganfall sinnvoll sein könnte.

Quellenangaben:

1 Bartoloni, E., et al., Cardiovascular disease risk burden in primary Sjögren's syndrome: results of a population-based multicentre cohort study. *J Intern Med*, 2015. **278**(2): p. 185-92.

2 Yong, W.C., A. Sanguankeo, and S. Upala, Association between primary Sjögren's syndrome, cardiovascular and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol*, 2018. **36 Suppl 112**(3): p. 190-197.

3 Zippel, C.L., et al., Premature stroke and cardiovascular risk in primary Sjögren's syndrome. *Front Cardiovasc Med*, 2022. **9**: p. 1048684.

ActiLup: Hochintensives Intervalltraining bei systemischen Lupus Erythematoses

Matthias Dreher¹, Sameer Petros², Sarah Engelhardt¹, Laura Geselle¹, Andreas Schwarting^{1,2}

¹Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsmedizin Mainz, Mainz, Germany

²RZ Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, Bad Kreuznach, Germany

Einleitung:

Insbesondere die Fatigue nimmt innerhalb der Klinik des Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) eine prägnante Rolle ein. Ergänzend zur medikamentösen Therapie wurden in der 2023 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:

Die Zwischenauswertung erfasst die 19 Patienten, die die ActiLup-Studie erfolgreich abgeschlossen haben. Der Fokus liegt auf der Interaktion zwischen den physischen Leistungsparametern VO₂peak, Chair-Stand-Test (CST) und den Erhebungsparametern zur Fatigue (FSMC und FACIT-F).

Ergebnisse:

Das mittlere Alter betrug bei Einschluss 47,9±11,4 Jahre bei einer Erkrankungsdauer von 13,6±7,3 Jahren. Die Patienten wiesen einen BMI von 28,0±5,6 aus. Der SLEDAI lag bei 6,3±6,0, der dsDNA-Antikörper und der C3- und C4-Komplementär-Status lag bei 24,4±49,8 IU/ml, 1,15±0,24 g/l respektive 0,22±0,09 g/l. Innerhalb der Rehabilitationsphase stieg der VO₂peak von 19,0±3,7 ml/min/kg auf 20,6±3,5 ml/min/kg ($p>0,05$), während der CST bei durchschnittlich 29 Wiederholungen konstant blieb. Der VO₂peak korrelierte über die gesamte Studie hinweg positiv mit dem FSMC (gesamt/motorisch/kognitiv) sowie dem FACIT-F signifikant ($p<0,001$).

Schlussfolgerung:

Aktuell sind 35 Patienten in die Studie eingeschlossen. Erste Ergebnisse sind vielversprechend. Die Veränderung der VO₂max entspricht der Studienlage bei einer deutlich geringeren Interventionsdauer. Detaillierte Daten zur Fatigue sowie die Daten zu 25 Patienten werden auf der Tagung vorgestellt.

Quellenangaben:

- 1 Fanouriakis A, Kostopoulou M, Andersén J et al. (2024) EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Ann Rheum Dis* 83:15-29
- 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

Offenlegungserklärung:

Die Studie wird gefördert von GlaxoSmithKline

VITALISScE™: A Phase II study of BI 685509, a novel soluble guanylate cyclase activator, in patients with systemic sclerosis*

Christina Bergmann¹, D. Khanna², J. de Vries-Bouwstra³, AM. Hoffmann-Vold⁴, M. Kuwana⁵, AHL. Low⁶, S. Proudman⁷, M. Flack⁸, T. Litztenburger⁹, N. Fagan¹⁰, O. Distler¹¹

¹Rheumatologie Medizinische Klinik 3 Universitätsklinik Erlangen, Erlangen, Germany

²Department of Internal Medicine, University of Michigan Scleroderma Clinic, Ann Arbor, MI, United States

³Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, Niederlande

⁴Department of Rheumatology, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

⁵Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

⁶Department of Rheumatology and Immunology, Singapore General Hospital, Singapore, Singapore

⁷Discipline of Medicine, University of Adelaide and Rheumatology Unit, Royal Adelaide Hospital, Adelaide, Australia

⁸TA Inflammation Medicine, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT, United States

⁹TMCP Therapeutic Areas, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany

¹⁰Global Biostatistics & Data Sciences, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc., Ridgefield, CT, United States

¹¹Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Schweiz

Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a rare autoimmune CTD characterised by skin and organ fibrosis, and fibroproliferative microvascular changes. The soluble guanylate cyclase (sGC) pathway, improves vascular endothelial function and reduces fibroblast activation, beyond smooth muscle relaxation in preclinical models. Inability to activate sGC due to tissue hypoxia has been implicated in the pathogenesis of SSc. The Phase II VITALISScE™ study (NCT05559580) is assessing the efficacy, safety and tolerability of an sGC activator, avenciguat, in patients with early progressive SSc and vasculopathy. Materials and Methods

We reviewed published literature to identify clinical outcomes and biomarkers predictive of rapid fibrosis progression, focusing on vasculopathy features associated with skin and lung fibrosis. We established a hierarchy of endpoints to investigate whether amelioration of vascular symptoms could improve lung function and skin fibrosis.

Results

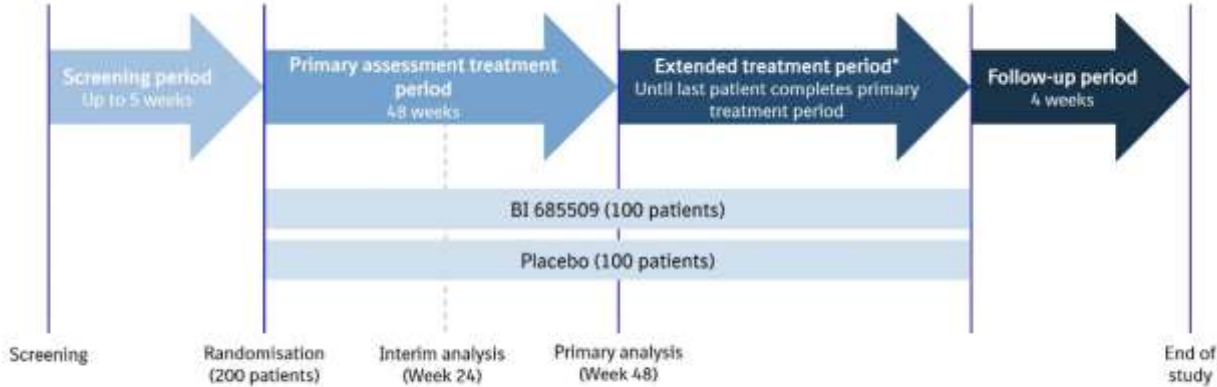
VITALISScE™ is an ongoing, 48-week, multicentre (165 sites; 38 countries), DBPC parallel Phase II trial. 190 patients have been screened and 78/200 have been randomised who fulfil 2013 ACR/EULAR SSc

classification. Patients must have SSc disease onset (first non-Raynaud’s symptom) within 7 years of V1, active progressive disease (as defined by the protocol), elevated biomarkers (CRP, ESR or KL-6) or modified disease activity index (mDAI), and evidence of significant vasculopathy. The endpoints in this trial were chosen based on the literature review, suggesting them to be relevant and able to demonstrate treatment effects on fibrosis progression or vasculopathy. The primary objective is to demonstrate superiority of BI 685509 over placebo, based on the mean difference in annual rate of decline in FVC over 48 weeks. Secondary objectives: absolute change from baseline at Week 48 in modified Rodnan skin score, Health Assessment Questionnaire–Disability Index score, and proportion of responders based on the revised Composite Response Index in Systemic Sclerosis. Additional endpoints relate to vasculopathy, functioning and QoL, safety, pharmacokinetics and exploratory biomarkers.

Conclusions

The VITALISScE™ study is assessing the efficacy, safety and tolerability of avenciguat in patients with progressive SSc and vasculopathy. Results (due to complete November 2025) will inform further development of BI 685509 and future trial designs.

Figure 1: Trial design for the VITALISScE™ study



*After completing 48 weeks of treatment, patients may continue to receive their assigned trial treatment in the extended treatment period, until the last patient has completed the treatment period.

*previously presented at World Systemic Sclerosis (WSSc) congress 2024; ‡presenting on behalf of the authors

Sarilumab Reduces Glucocorticoid Toxicity in Polymyalgia Rheumatica

John H Stone¹, Amy Praestgaard², Hubert van Hoogstraten², Kerri Ford³, Stefano Fiore², Robert F. Spiera⁴, Bhaskar Dasgupta⁵, Frank Buttgereit⁶

¹Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, United States

²Sanofi, Bridgewater, NJ, United States

³Sanofi, Cambridge, MA, United States

⁴Hospital for Special Surgery, Scleroderma, Vasculitis, and Myositis Center, New York, NY, United States

⁵Anglia Ruskin University, East Angila, Vereinigtes Königreich

⁶Charité University Hospital, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Berlin, Germany

Introduction:

Glucocorticoid (GC) toxicity is common. The GC toxicity index (GTI), a composite score assessing improvement and worsening of GC toxicity, includes 9 domains. The GTI has not been evaluated in polymyalgia rheumatica (PMR) prior to SAPHYR.¹ The study demonstrated superiority of sarilumab (IL-6 receptor inhibitor [IL-6Ri])+14-week(W) prednisone taper (sarilumab arm) versus placebo+52W prednisone taper (comparator arm) in achieving sustained remission at W52 (NCT03600818).

Methods:

The composite GTI scores for worsening and improvement at each visit were summed to derive the cumulative worsening score (CWS) and aggregate improvement score (AIS), respectively, at W52. Lower GTI scores correspond to lower GC toxicity, and negative AIS values indicate improvement in GC toxicity compared with baseline. All GTI domains were assessed at W12, W24, W40 and W52 except bone mineral density (BMD), which was measured at baseline and W52. Due to the known pharmacodynamic effect of IL-6Ri on lipid levels, a sensitivity analysis without the lipid domain was performed.

Results:

Mean (median) cumulative prednisone equivalent dose over 52W was 1039.5mg (777mg) and 2235.8mg (2044mg) in the sarilumab (N=60) and comparator arms (N=58), respectively. The mean daily prednisone doses over this time were 3.2mg and 7.2mg for the sarilumab and comparator arms, respectively. Change in CWS and AIS values favored the sarilumab arm. The LS-mean (SE) change over 52W in CWS and AIS was 52.32 (6.51) versus 57.22 (6.68), and -4.02 (6.12) versus 2.57 (6.28) in the sarilumab versus comparator arms, respectively (**Table 1**). Multiple individual domains favored the

sarilumab versus comparator arm (**Table 2**). A BMD loss >3% was reported in 22% (10/46) of the patients in the sarilumab arm versus 49% (18/37) in the comparator arm. Sensitivity analysis removing the lipid domain showed similar results for CWS but a marked increase for AIS in the sarilumab arm (**Table 1**). Safety findings, previously reported, were consistent with the known safety profile of sarilumab.

Conclusion:

GC toxicity reduction trended in favor of sarilumab+short prednisone taper versus standard prednisone taper, with lower CWS, AIS and mitigation of BMD loss. The GTI, sensitive to both improvement and worsening of GC toxicity, warrants further exploration in PMR.

Reference:

1. Spiera RF, et al. N Engl J Med. 2023;389(14):1263-1272.

Table 1: Glucocorticoid Toxicity Index (GTI) Cumulative Worsening Scores (CWS) and Aggregate Improvement Scores (AIS) with and without lipid domain

| GTI Score | Sarilumab arm LS mean (SE) N = 60 | Comparator arm LS mean (SE) N = 58 | LS mean difference vs. comparator (95% CI) |
|--------------------------|---|--|---|
| CWS | 52.32 (6.51) | 57.22 (6.68) | -4.90 (-23.48, 13.67) |
| CWS without lipid domain | 42.00 (6.26) | 49.32 (6.42) | -7.32 (-25.20, 10.56) |
| AIS | -4.02 (6.12) | 2.57 (6.28) | -6.59 (-24.05, 10.86) |
| AIS without lipid domain | -10.72 (5.93) | 1.54 (6.09) | -12.26 (-29.21, 4.69) |

AIS, aggregate improvement score; CI, confidence interval; CWS, cumulative worsening score; GTI, glucocorticoid toxicity index; LS, least-square, SE, standard error.

Table 2: Aggregate Improvement Scores by domain at week 52 in the SAPHYR trial

| GTI Domain | Sarilumab arm Mean score (SD) | Comparator arm Mean score (SD) | P-value [#] |
|----------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------|
| Body mass index | n = 58 -0.7 (3.9) | n = 55 0.0 (5.7) | 0.44 |
| Glucose metabolism | n = 51 -1.3 (9.0) | n = 53 1.2 (12.5) | 0.32 |
| Blood pressure | n = 51 4.1 (16.6) | n = 50 1.5 (19.4) | 0.36 |
| Hyperlipidemia | n = 51 7.8 (8.1) | n = 53 1.1 (8.0) | <0.0001 |
| Bone mineral density | n = 46 -3.2 (21.4) | n = 37 4.7 (26.0) | 0.13 |
| GC myopathy | n = 56 -5.5 (17.2) | n = 54 0.3 (18.4) | 0.32 |
| Skin toxicity | n = 56 -1.7 (6.1) | n = 54 -2.4 (7.4) | 0.87 |
| Neuropsychiatric | n = 56 -6.1 (21.9) | n = 54 -7.5 (31.6) | 0.46 |
| Infection | n = 56 5.7 (21.3) | n = 54 2.1 (12.9) | 0.26 |

[#]P-values are nominal. Wilcoxon Rank-Sum test was used to evaluate the difference between the arms at W52.

GC, glucocorticoid; GTI, glucocorticoid toxicity index; SD, standard deviation; W, week.

Disclosure statement:

Disclosures:

John H Stone: Consultant: Sanofi; **Amy Praestgaard, Hubert van Hoogstraten, Kerri Ford, Stefano Fiore:** Employees of Sanofi and hold stock options; **Robert F Spiera:** Consultant - AbbVie/Abbott, Chemocentryx, GSK, Novartis, Roche, Sanofi, and Vera. Grant/research support - Boehringer-Ingelheim, Chemocentryx, Corbus Pharmaceutical, GSK, and InflaRx; **Bhaskar Dasgupta:** Consultant - Roche Chugai, Novartis, and Sanofi. Grant/research support - AbbVie, Roche Chugai, Novartis, and Sanofi. Speaker/honoraria - Cipla and Roche Chugai. Grant/research support – Sanofi; **Frank Buttgerit:** Consultant - AbbVie, Sanofi, Gruenthal, and Horizon Therapeutics. Grant/research support - AbbVie, Sanofi, and Horizon Therapeutics; Speaker/honoraria: AbbVie, Pfizer.

Funding: This study was funded by Sanofi and Regeneron.

Acknowledgements:

- Data included in this abstract were originally submitted at the 25th Asia-Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Congress 2023, Thailand (7–11 December 2023).
- Medical writing support for this abstract was provided by Akhilesh Vikram Singh, PhD, of Sanofi.

A cross sectional, single center analysis of systemic lupus erythematosus patients

Elaine Degen¹, Panagiotis Garantziotis¹, Fabian Hartmann¹, Melanie Hagen¹, Andreas Wirsching¹, Georg Schett¹, Ricardo Grieshaber-Bouyer¹

¹Medizinische Klinik 3 - Rheumatologie und Immunologie, Uniklinikum Erlangen, Erlangen, Germany

Einleitung:

Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a severe autoimmune disease that can affect various organ systems. Characterized by a misguided immune response, Lupus can cause a range of symptoms that can vary significantly from one patient to another.

The aim of this project is to compile clinical data of patients that have been treated in the University Hospital of Erlangen.

Methoden:

In total, we identified 359 patients fulfilling the American College of Rheumatology and/or the SLICC criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Of these, 83% were female and 17% male, corresponding to a female-to-male ratio of 5:1. Demographics, treatment, clinical manifestations, serology, disease activity and the SLICC damage index were recorded in REDCap. The presence of these features was categorized as absent, historical, or at the time of sampling (i.e., at the last presentation).

Additionally, serological markers (C3, C4, and anti-dsDNA) were documented at the last presentation and, when available, at the time of diagnosis.

Ergebnisse:

To date, data from 102 patients has been fully analyzed. The age at lupus diagnosis was 32.7 ± 14.4 years (mean \pm standard deviation). The most observed clinical classification criterion was malar rash (63.7%) followed by photosensitivity (58.8%), synovitis (49%) and non-scarring alopecia (33.3%). Lupus Nephritis occurred in 22.5% of patients. The most frequent histological pattern in patients with biopsy proven Lupus Nephritis was class III/IV (69.6%). Class II was diagnosed in 13% of patients, 8.6% of patients had mixed pattern. Neuropsychiatric manifestations were observed in 8.8% of patients. Cytopenia occurred in 34.3% of patients with leukopenia (28.4%) being the most common manifestation. The most prevalent non criteria feature was Raynaud Syndrome (35.3%), followed by Sicca Symptoms (20.6%). Low complement and high titers of anti-dsDNA autoantibodies were detected during the course of the disease in 86.3% respectively 77.5%. At last presentation, 40.2% scored ≤ 1 in the SLEDAI2K, 92.2% scored ≤ 4 and 7.8% scored > 4 . The maximum score was 24. Disease activity was distributed as follows: 48.8% of patients achieved DORIS remission, 43.2%

attained low disease activity, 12.1% had persistent activity and 4.2% of patients had a flare. Irreversible organ damage, defined as a SLICC damage score of 1 or more, was present in 54.9% of patients with valvular disease (12.7%) being the most common SLICC damage score item. At the last evaluation, a total of 18.6% of patients were on biologic therapies: Belimumab (13.7% at sampling, 13.7% in the past), Rituximab (3.9% at sampling, 9.8% in the past) and Anifrolumab (1% at sampling, 1% in the past). 73.5% of patients were receiving Hydroxychloroquine, 18.6% Azathioprine, 15.7% Mycophenolate Mofetil and 11.8% Methotrexate. Historically, 19.6% received Cyclophosphamide.

Schlussfolgerung:

We established a cross sectional, single center cohort of SLE patients as foundation for further clinical analysis.

Offenlegungserklärung:

Es bestehen im Kontext der gezeigten Arbeit keine Interessenskonflikte.

VK.10

Disease Activity Progression in Systemic Lupus Erythematosus: An Analysis of the SLE Prospective Observational Cohort Study (SPOCS)

Eric Morand¹, Richard Furie², Christine Peschken³, Martin Aringer⁴, Laurent Arnaud⁵, Barnabas Desta⁶, Tina Gruenfeld-Een⁷, Alessandro Sorrentino⁸, Stephanie Chen⁹, Bo Ding⁷

¹Monash University, Melbourne, Australia

²Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, New York, United States

³University of Manitoba, Max Rady College of Medicine, Winnipeg, Canada

⁴University Medical Center, Faculty of Medicine Carl Gustav Carus at the Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

⁵National Reference Centre for Rare Auto-Immunes Diseases, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France

⁶BioPharmaceuticals Business Unit, BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Gaithersburg, United States

⁷BioPharmaceuticals Medical, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden

⁸AstraZeneca, Cambridge, Vereinigtes Königreich

⁹BioPharmaceuticals Medical, AstraZeneca, Gaithersburg, United States

Einleitung:

The international, multicenter SLE Prospective Observational Cohort Study (SPOCS) collected data on patients with SLE in relation to their type 1 interferon gene signature (IFNGS) status.

Methoden:

Patients had physician-confirmed SLE, ≥ 1 lifetime positive serology (ANA/dsDNA), a ≥ 6 -month treatment duration with systemic SLE treatment and moderate-to-severe activity at enrollment. Disease activity was assessed by the modified SLEDAI-2K, as well as by instances of flares, the LLDAS, and remission according to the 2021DORIS. Each IFNGS test sample was compared to pre-established cutoffs and given a qualitative diagnostic score, denoting low or high IFNGS.

Ergebnisse:

A total of 826 patients were enrolled; 70.8% and 29.2% of patients had high and low baseline IFNGS, respectively. At baseline, the mean (standard deviation [SD]) SLEDAI-2K was 9.8 (4.6; n = 591). The mean SLEDAI-2K total scores at baseline were slightly lower in patients with a low-IFNGS (9.2) compared with those with a high IFNGS (9.8). A greater percentage of patients with a low-IFNGS had SLEDAI-2K total scores of < 10 compared to those with a high-IFNGS (66.4% vs 57.2). At baseline,

41.4% of patients had ≥ 1 flare within the last 6 months, which were reported in similar percentages of patients with high and low IFNGS (42.9% vs 39.3, **Table 1**). Across the first 6 months, the percentage of patients reporting ≥ 1 flare since baseline was 18.1% (high IFNGS, 19.0%; low IFNGS, 16.4%). At 6 months, a higher percentage of patients with low IFNGS versus high IFNGS achieved LLDAS (20.4 vs 14.7%) and remission (10.6% vs 5.6%, respectively). The mean SLEDAI-2K total scores and percentages of patients reporting new flares changed little after 6 months.

Schlussfolgerung:

Although flare rates observed prospectively were lower than those reported by patients at enrollment, patients continued to have flares over the course of 36 months. There was no significant improvement in disease activity, and there were low rates of LLDAS and remission. Altogether, these indicate an unmet need for improved treatment outcomes.

Table 1. Disease activity by incidence of flares, LLDAS, and remission status^{a,b}

| Timepoint | Overall (N = 826) | High IFNGS (N = 531) | Low IFNGS (N = 219) | P-value |
|--|----------------------|-------------------------|------------------------|--------------------|
| Baseline, n (%) | n = 826 | n = 531 | n = 219 | |
| ≥ 1 flare within the last 6 months* | 342 (41.4) | 228 (42.9) | 86 (39.3) | |
| 6 months, n (%) | n = 663 | n = 427 | n = 177 | |
| ≥ 1 flare since prior visit | 120 (18.1) | 81 (19.0) | 29 (16.4) | |
| LLDAS | n = 590 94 (15.9) | n = 387 57 (14.7) | n = 152 31 (20.4) | 0.109 ^c |
| Remission | n = 640 43 (6.7) | n = 414 23 (5.6) | n = 170 18 (10.6) | 0.031 ^d |
| 12 months, n (%) | n = 542 | n = 327 | n = 161 | |
| ≥ 1 flare since prior visit | 100 (18.5) | 62 (19.0) | 26 (16.1) | |
| LLDAS | n = 457 78 (17.1) | n = 279 49 (17.6) | n = 130 21 (16.2) | 0.725 ^c |
| Remission | n = 506 38 (7.5) | n = 306 24 (7.8) | n = 147 12 (8.2) | 0.906 ^d |
| 18 months, n (%) | n = 480 | n = 319 | n = 120 | |
| ≥ 1 flare since prior visit | 78 (16.3) | 55 (17.2) | 16 (13.3) | |
| LLDAS | n = 417 62 (14.9) | n = 287 37 (12.9) | n = 90 18 (20.0) | 0.096 ^d |
| Remission | n = 447 44 (9.8) | n = 303 32 (10.6) | n = 103 8 (7.8) | 0.411 ^d |
| 24 months, n (%) | n = 428 | n = 276 | n = 113 | |
| ≥ 1 flare since prior visit | 60 (14.0) | 36 (13.0) | 15 (13.3) | |
| LLDAS | n = 359 57 (15.9) | n = 236 33 (14.0) | n = 92 22 (23.9) | 0.031 ^d |
| Remission | n = 397 42 (10.6) | n = 257 28 (10.9) | n = 106 11 (10.4) | 0.885 ^d |

| | | | | |
|----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------------|
| 30 months, n (%) | n = 443 | n = 276 | n = 123 | |
| ≥1 flare since prior visit | 61 (13.8) | 37 (13.4) | 16 (13.0) | |
| LLDAS | n = 365 61 (16.7) | n = 235 38 (16.2) | n = 95 18 (18.9) | 0.543 ^d |
| Remission | n = 396 47 (11.9) | n = 249 28 (11.2) | n = 106 15 (14.2) | 0.443 ^d |
| 36 months, n (%) | n = 409 | n = 257 | n = 114 | |
| ≥1 flare since prior visit | 60 (14.7) | 34 (13.2) | 21 (18.4) | |
| LLDAS | n = 331 66 (19.9) | n = 212 43 (20.3) | n = 91 19 (20.9) | 0.906 ^c |
| Remission | n = 367 48 (13.1) | n = 236 33 (14.0) | n = 100 13 (13.0) | 0.811 ^d |

^aRemission status is according to the 2021 Definition of Remission In Systemic Lupus Erythematosus (DORIS).

^bThe IFNGS status was missing for 76 patients.

^cComparison between low and high baseline IFNGS using the chi-square test.

^dComparison between low and high baseline IFNGS using Fisher's exact test.

* Baseline flares restricted to flares started in the last 6 months prior to enrollment.

Offenlegungserklärung:

E. Morand: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Biogen, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, EMD Serono, Galapagos, Genentech, GlaxoSmithKline, IgM, Janssen, Novartis, Servier, Takeda, UCB, **R. Furie:** Biogen, **C. Peschken:** AstraZeneca, GSK, Roche, **M. Aringer:** AbbVie/Abbott, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb (BMS), Chugai Pharma, Eli Lilly, GlaxoSmithKlein(GSK), Merck/MSD, Novartis, Otsuka Pharma, Pfizer, Roche, Sanofi Aventis, UCB, **L. Arnaud:** AbbVie, Alexion, Alpine, Amgen, AstraZeneca, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb(BMS), Eli Lilly, GlaxoSmithKlein(GSK), Grifols, Janssen, Kezar Life Sciences, LFB, Medac, , Novartis, Pfizer, Roche-Chugai, UCB **B. Desta:** AstraZeneca **T. Grünfeld Eén:** AstraZeneca **A. Sorrentino:** AbbVie/Abbott, Own stocks, AstraZeneca, Galapagos, Own stocks, Gilead, Own stocks, Moderna, Own stocks; **S. Chen:** AstraZeneca **B. Ding:** AstraZeneca

Secondary hypogammaglobulinemia is frequent in Giant cell arteriitis and ANCA-associated vasculitides but rare in Spondyloarthritis - are age and treatment the most important risk factors?

Natalie Frede¹, Sonja Hiestand¹, Eva Rieger¹, Reinhard Voll¹, Nils Venhoff¹

¹Medical Center - University of Freiburg, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Freiburg im Breisgau, Germany

Einleitung:

Immunosuppressive treatment may lead to the development of secondary hypogammaglobulinemia, which may facilitate the occurrence of recurrent and potentially severe infections. Secondary hypogammaglobulinemia is especially common with B-cell-targeted therapy¹, but which other factors may increase the risk for hypogammaglobulinemia remains uncertain. Development of secondary hypogammaglobulinemia over time so far has not been studied in detail.

Methoden:

Retrospective monocentric cohort study of 939 patients with ANCA-associated vasculitis (AAV), giant cell arteritis (GCA) or spondyloarthritis (SpA) recruited from a rheumatology outpatient clinic of a German university hospital.

Ergebnisse:

A cohort of 939 patients with AAV, GCA or SpA was screened. Of these, initial immunoglobulin values were available from 681 patients (189 GCA, 212 AAV, 280 SpA). Mean baseline IgG levels were 11.3g/l for AAV patients, 9.52g/l in GCA patients, respectively 11.7 g/l for SpA patients (normal range 7-16g/l). After 1 year of treatment, IgG levels of AAV patients had decreased on average by 2.56g/l (SD 3.85, p<0.0001), GCA by 1.58g/l (SD 5.18, p=0.0005) compared to 0.68 g/l in SpA patients (SD 1.97, p<0.0001). 54.7% of GCA patients had developed at least mild hypogammaglobulinemia (IgG<7g/l) after 1 year of treatment, compared to 27.8% of AAV patients and 2.9% of SpA patients.

At 2-3 years after initial diagnosis, immunoglobulin levels in GCA patients had increased again by on average 0.75g/l (p=0.0006), whereas IgG levels in AAV patients had slightly further decreased by on average 0.37g/l (SD), though not statistically significant. In SpA patients IgG levels had remained stable (-0.08g/l, p=0.5586). At >5 years after diagnosis IgG levels remained largely stable.

In a logistic regression model, diagnosis of GCA (OR 13.22, p<0.001) and AAV (OR 10.22, p<0.001), initial IgG level (OR 0.78, p<0.001) and age (OR 1.04, p<0.001) significantly predicted hypogammaglobulinemia at 1 year of treatment.

Schlussfolgerung:

Secondary hypogammaglobulinemia is common especially in patients with vasculitides, but may be transient. A significant decrease of immunoglobulin levels is observed particularly within the first year after treatment initiation. Immunoglobulins should be monitored on a regular basis and patients should be assessed for occurrence of infections, which should trigger further work-up.

Quellenangaben:

1 Merel A. A. Opdam et al., Hypogammaglobulinemia in rheumatoid arthritis patients on rituximab: prevalence and risk factors, *Rheumatology*, 2024, 63, e1–e2

Offenlegungserklärung:

No conflicts of interest.

Table 9: Patient characteristics and immunoglobulin levels over time

| | Total (n=681) | GCA (n=189) | AAV (n=212) | SpA (n=280) | p-value |
|---|------------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------------------------|---------|
| Age, years, mean (SD) | 55.8 (18.0) | 73.0 (7.44) | 56.2 (14.7) | 42.4 (14.9) | <0.001 |
| Male, n (%) / Female, n (%) | 296 (44.8%) / 365 (55.2%) | 55 (29.1%) / 134 (70.9%) | 101 (47.6%) / 111 (52.4%) | 140 (53.8%) / 120 (46.2%) | <0.001 |
| Treatment within 1 st year: | | | | | |
| Cyclophosphamide, n (%) | 171 (25.9%) | 28 (14.8%) | 143 (67.5%) | 0 (0.0%) | <0.001 |
| Other csDMARD n (%) | 395 (59.9%) | 97 (51.3%) | 185 (87.3%) | 113 (43.8%) | <0.001 |
| Rituximab, n (%) | 109 (16.5%) | 0 (0.0%) | 109 (51.4%) | 0 (0.0%) | <0.001 |
| Other biologicals, n (%) | 153 (23.2%) | 8 (4.2%) | 0 (0.0%) | 145 (56.2%) | <0.001 |
| Glucocorticoids, n (%) | 417 (63.3%) | 189 (100%) | 201 (94.8%) | 27 (10.5%) | <0.001 |
| Baseline IgG, g/l, mean (SD) (normal range 7-16g/l) | 11.0 (3.7) | 9.52 (2.74) | 11.34 (4.22) | 11.66 (3.12) | <0.001 |
| Baseline IgA, g/l, mean (SD) (normal range 0.7-4g/l) | 2.4 (1.21) | 2.34 (1.31) | 2.37 (1.22) | 2.46 (1.14) | 0.552 |
| Baseline IgM, g/l, mean (SD) (normal range 0.4-2.3g/l) | 0.95 (0.558) | 0.89 (0.54) | 0.96 (0.59) | 0.98 (0.55) | 0.159 |
| IgG at 1 y, g/l, mean (SD) (normal range 7-16g/l) (n=463) | 9.27 (3.70) | 7.71 (4.44) | 9.04 (2.90) | 11.13 (3.03) | <0.001 |
| IgA at 1 y, g/l, mean (SD) (normal range 0.7-4g/l) (n=433) | 1.98 (1.01) | 1.61 (0.75) | 1.91 (0.95) | 2.41 (1.14) | <0.001 |
| IgM at 1 y, g/l, mean (SD) (normal range 0.4-2.3g/l) (n=423) | 0.81 (0.53) | 0.73 (0.47) | 0.72 (0.51) | 0.99 (0.58) | <0.001 |
| Hypogammaglobulinemia at 1y (IgG<7g/l), n (%) | 11 (3.4%) | 75 (54.7%) | 52 (27.8%) | 4 (2.9%) | <0.001 |
| IgG at 2-3y, g/l, mean (SD) (normal range 7-16g/l) (n=420) | 9.66 (3.08) | 8.44 (2.45) | 9.09 (2.99) | 11.10 (3.03) | <0.001 |
| IgA at 2-3y, g/l, mean (SD) (normal range 7-16g/l) (n=387) | 2.06 (1.01) | 1.79 (0.85) | 1.83 (0.91) | 2.47 (1.08) | <0.001 |
| IgM at 2- y, g/l, mean (SD) (normal range 0.4-2.3g/l) (n=373) | 0.83 (0.54) | 0.79 (0.56) | 0.74 (0.53) | 0.94 (0.51) | 0.006 |
| IgG at 5y, g/l, mean (SD) (normal range 7-16g/l) (n=285) | 9.62 (2.86) | 8.86 (2.81) | 8.85 (2.86) | 10.87 (2.43) | <0.001 |
| IgA at 5y, g/l, mean (SD) (normal range 7-16g/l) (n=259) | 2.11 (1.04) | 1.92 (1.03) | 1.75 (0.89) | 2.59 (1.01) | <0.001 |
| IgM at 5y, g/l, mean (SD) (normal range 0.4-2.3g/l) (n=250) | 0.86 (0.72) | 0.94 (1.18) | 0.72 (0.55) | 0.96 (0.54) | 0.008 |

Klinische und serologische Geschlechterunterschiede bei Myositiden

Christina Gebhardt¹, Alla Skapenko¹, Hendrik Schulze-Koops¹

¹LMU Klinikum, Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, München

Einleitung:

Myositiden gehören zu den selteneren Kollagenosen mit einer Prävalenz von etwa 12-17/100.000 in Deutschland, entsprechend etwa 10. – 14.000 Betroffenen (1). Hierbei sind laut der aktuellen Kerndokumentation etwa zwei Drittel der Betroffenen weiblich (2). Wenn auch Gendermedizin in den vergangenen Jahren zunehmend in den Fokus des Interesses gekommen ist und bei vielen auch rheumatologischen Erkrankungen wie den Spondyloarthritis bereits fundierte Kenntnisse zu Unterschieden zwischen den Geschlechtern bekannt sind, wurden Myositiden bislang wenig diesbezüglich untersucht.

Methoden:

Im Folgenden soll daher unsere universitäre Kohorte von Patientinnen und Patienten mit idiopathischen entzündlichen Myopathien hinsichtlich klinischer (Phänotyp; muskuläre, kutane, pulmonale und kardiale Beteiligung; Assoziation mit Neoplasie) und serologischer Charakteristika (Antikörperprofil, CK) dargestellt werden.

Ergebnisse:

Unsere Kohorte besteht aus insgesamt 36 Patientinnen und Patienten, hiervon 23 (64 %) weiblich und 13 (36 %) männlich. Antisynthetasesyndrome (17 Fälle, 47,2%) und Dermatomyositiden (10 Fälle, 27,8%) sind hierbei die häufigsten Phänotypen, Overlap-Myositiden, Polymyositiden und immunvermittelte nekrotisierende Myositiden kommen seltener vor (6, 2, respektive 1 Fall). Bei den drei häufigsten Formen, der Dermatomyositis (DM), dem Antisynthetasesyndrom (ASyS) und der Overlap-Myositis (OM), sind Frauen häufiger zu finden als Männern (DM 70% Frauen vs. 30% Männer, ASyS 58,8% Frauen vs. 41,3% Männer, OM 66,7% Frauen vs. 33,3% Männer). Entsprechend zeigte sich auch die Geschlechterverteilung der Myositis-assoziierten und -spezifischen Antikörper (siehe hierzu Tabelle 1). Muskuläre Symptome fanden sich bei 32 Patientinnen und Patienten, hierbei eine Muskelschwäche bei 19 und Myalgien bei 22 der Betroffenen mit einer höheren Prävalenz bei Patientinnen (Muskelschwäche 60,9% der Frauen vs. 38,5% der Männer; Myalgien 65,2% der Frauen vs. 53,8% der Männer). Numerisch höher war im Gegensatz hierzu die Frequenz von Creatinkinase-Erhöhungen bei Männern (69,2% vs. 65,2% der Frauen). Eine kutane Beteiligung einschließlich Raynaud-Symptomatik lag bei 25 Patientinnen und Patienten vor, wobei mechanic's hands signifikant

häufiger bei Männern als bei Frauen zu sehen waren (46,2% der Männer vs. 4,2% der Frauen). Im Gegensatz dazu lagen die übrigen kutanen Myositis-assoziierten Phänomene häufiger bei weiblichen Betroffenen vor. Organmanifestationen von Lunge und Herz fanden sich tendenziell häufiger bei männlichen Myositispatienten (Pulmo: 69,2% der Männer vs. 60,9% der Frauen; Cor: 23,1% der Männer vs. 17,4% der Frauen). Ein Neoplasie-assoziiertes Auftreten der Myositis konnte nur bei einer Patientin der Gesamtkohorte diagnostiziert werden.

Schlussfolgerung:

Analog zur Kerndokumentation besteht auch unsere Myositiskohorte zu etwa zwei Dritteln aus Patientinnen. Dieses gilt für alle vorrangig diagnostizierten Myositisphänotypen. Auffällig war das vermehrte Auftreten einer muskulären Symptomatik bei Frauen im Vergleich zu Männern. Mechanic's hands waren wie auch eine Organmanifestation von Herz und Lunge dagegen häufiger bei Männern zu finden, was auf eine schwerere Erkrankung der Männer hinweisen könnte. Zusammenfassend konnten unter unseren Patientinnen und Patienten Unterschiede in der Präsentation von Myositiden gefunden werden; limitierend muss jedoch die geringe Größe der Kohorte angemerkt werden.

Tabelle 1

| Antikörper | Frauen | Männer |
|---------------|--------|--------|
| Jo1 | 8 | 6 |
| PI7 | 2 | 0 |
| PI12 | 0 | 1 |
| OJ | 1 | 0 |
| Mi2 | 2 | 1 |
| MDA5 | 1 | 1 |
| SAE | 1 | 1 |
| NXP | 1 | 0 |
| TIF1 γ | 1 | 0 |
| Pm-Scl100 | 5 | 2 |
| Pm-Scl75 | 3 | 2 |
| Ro52 | 8 | 4 |
| RNP/Sm | 2 | 0 |
| HMG-CoA | 1 | 0 |
| Negativ | 1 | 1 |

Quellenangaben:

1. Albrecht K, Binder S, Minden K et al. Systematisches Review zur Schätzung der Prävalenz entzündlich rheumatischer Erkrankungen in Deutschland. *Z Rheumatol.* 2023; 82, 727-738.
2. Thiele K, Albrecht K, Alexander T, Aringer M, Eidner T, Henes J, Hoese G, Karberg K, Kiltz U, Krause A, Ochs W, Richter JG, Wasserberg S, Kopplin N, Callhoff J. Standardpräsentation 2021: Daten aus der Kerndokumentation. DOI: <https://doi.org/10.17169/refubium-39305>.
3. Marvi, Umaima, Lorinda Chung, and David F. Fiorentino. "Clinical presentation and evaluation of dermatomyositis." *Indian journal of dermatology* 57.5 (2012): 375-381.
4. Ryan Malcolm Hum, James B Lilleker, Janine A Lamb, Alexander G S Oldroyd, Guochun Wang, Lucy R Wedderburn, Louise P Diederichsen, Jens Schmidt, Maria Giovanna Danieli, Paula Oakley, Zoltan Griger, Thuy Nguyen Thi Phuong, Chanakya Kodishala, Monica Vazquez-Del

Mercado, Helena Andersson, Boel De Paepe, Jan L De Bleecker, Britta Maurer, Liza McCann, Nicolo Pipitone, Neil McHugh, Robert Paul New, William E Ollier, Niels Steen Krogh, Jiri Vencovsky, Ingrid E Lundberg, Hector Chinoy, MYONET Registry , Comparison of clinical features between patients with anti-synthetase syndrome and dermatomyositis: results from the MYONET registry, *Rheumatology*, 2023;, kead481, <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kead481>

Offenlegungserklärung:

Es bestehen keine Interessenskonflikte

Schwangerschaftsverläufe bei Patientinnen mit Anti-Phospholipid-Antikörpern der Universitätsklinik Freiburg - eine Fallserie

Cornelia Glaser¹, Nils Venhoff¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg im Breisgau, Germany

Einleitung:

Schwangere mit Anti-Phospholipid-Antikörpern (APLA) haben eine erhöhte Rate an Aborten und Präeklapsien. Retrospektiv untersucht werden sollte, wie sich die Empfehlungen zur Verwendung von ASS und niedermolekularem Heparin auf die konkreten Schwangerschaftsverläufe von 2016 bis 2023 ausgewirkt haben.

Methoden:

Patientinnen unseres Zentrums, bei denen während einer Schwangerschaft Antiphospholipid-Antikörper (Phospholipid-IgM-Ak, Phospholipid-IgG-Ak, β 2-Glycoprotein-I-IgM-Ak, β 2-Glycoprotein-I-IgG-Ak, Lupus-Antikoagulanz (LAC)) mehr als einmal nachgewiesen worden waren, wurden hinsichtlich des Schwangerschaftsausgangs retrospektiv anhand der elektronischen Patientenakte analysiert. Dabei wurden laborinterne Referenzwerte zugrunde gelegt. ASS 100 -150 mg wurde vor oder ab positivem Schwangerschaftstest bis Ende der 36. SSW eingenommen. Risikoabhängig wurden einige parallel mit niedermolekularem Heparin (NMH) Anti-Faktor Xa-Aktivitäts-kontrolliert behandelt. Ab Ende der 36. Schwangerschaftswoche (SSW) wurden alle auf eine risikoadaptierte NMH-Dosierung bis 6 Wochen postpartal umgestellt.

Ergebnisse:

Es wurden 54 Schwangerschaften von 25 Patientinnen ausgewertet.

Nur eine von 6 Patientinnen mit LAC hatte einen unauffälligen Schwangerschaftsverlauf. Bei dreien kam es zu einem HELLP-Syndrom, davon ein Spätabort in der 21. SSW. Eine verstarb in der Folge an einem Catastrophic Antiphospholipid-Syndrom. Eine vierte entwickelte ein Utersushämatom bei ansonsten unauffälligem Schwangerschaftsverlauf.

5 Schwangerschaften endeten mit einer Präeklampsie bei Lebendgeburten in SSW 35, 36, 36, 37, 2x34 (Gemini). 2 dieser Patientinnen hatten ein LAC.

Von 20 Schwangerschaften bei APLA < 40 U/ml endeten 2 mit einem Frühabort, 16 in \geq 37. SSW, 2 in SSW 36.

In einer ersten Schwangerschaft ohne Antikoagulation/ASS hatten 2 Patientinnen mit LAC ein HELLP-Syndrom mit Spätabort erlitten, eine Patientin ohne LAC aber mit APLA > 40 U/l ein HELLP-Syndrom mit Lebendgeburt.

Ohne ASS-Einnahme war es im Gesamtkollektiv zu 10 Frühaborten, mit ASS-Einnahme zu 6 Frühaborten gekommen.

Schlussfolgerung:

Die meisten Schwangerschaften mit einem oder mehreren APLA (ohne LAC) unter ASS- und ggf. NMH Einnahme, endeten, falls es nicht zu einem Frühabort kam, in einer Termingeburt.

Bei Schwangerschaften mit LAC konnte auch die Kombination von ASS und NMH in therapeutischer Dosierung unter Anti-Faktor Xa-Aktivitäts-Kontrollen Präeklampsien oder HELLP-Syndrome nicht sicher verhindern.

Die Abortrate konnte durch die ASS-Einnahme etwas reduziert werden.

Quellenangaben:

1Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et alEULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adultsAnnals of the Rheumatic Diseases 2019;78:1296-1304.

Offenlegungserklärung:

CG und NV: es bestehen keine Interessenskonflikte

Real-World Treatment Patterns in Patients With Systemic Lupus Erythematosus: An Analysis of the SLE Prospective Observational Cohort Study (SPOCS)

Martin Aringer¹, Laurent Arnaud², Richard Furie³, Eric Morand⁴, Christine Peschken⁵, Barnabas Desta⁶, Eleni Rapsomaniki⁷, Jonatan Hedberg⁸, Tina Gruenfeld-Een⁸, Alessandro Sorrentino⁹, Canna Ghia⁹, Stephanie Chen¹⁰, Bo Ding⁸

¹University Medical Center, Faculty of Medicine Carl Gustav Carus at the TU Dresden, Dresden, Germany

²National Reference Centre for Rare Auto-Immunes Diseases, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg, France

³Donald and Barbara Zucker School of Medicine at Hofstra/Northwell, New York, United States

⁴Monash University, Centre for Inflammatory Diseases, Melbourne, Australia

⁵University of Manitoba, Max Rady College of Medicine, Winnipeg, Canada

⁶BioPharmaceuticals R&D, AstraZeneca, Gaithersburg, United States

⁷BioPharmaceuticals Medical, AstraZeneca, Cambridge, Vereinigtes Königreich

⁸BioPharmaceuticals Medical, AstraZeneca, Gothenburg, Sweden

⁹Medical Affairs, AstraZeneca, Cambridge, Vereinigtes Königreich

¹⁰BioPharmaceuticals Medical, AstraZeneca, Gaithersburg, United States

Einleitung:

One of the aims of the international SLE Prospective Observational Cohort Study (SPOCS) is to evaluate relationships between various aspects of SLE and type I IFN gene signature (IFNGS) status.

Methoden:

Patients enrolled in SPOCS had moderate to severe active SLE (SLEDAI ≥ 6 or clinical SLEDAI ≥ 4) and received standard therapy with ≥ 6 months of systemic SLE treatment. All patients met ACR or SLICC SLE classification criteria. Medication use data were collected biannually over 36 months. Here, we report the proportions of patients receiving antimalarials, immunosuppressants (IS), biologics (belimumab or rituximab), or glucocorticoids (GCs), as well as daily oral GC doses.

Ergebnisse:

At baseline, most patients (n=826; IFNGS-high [70.8%], low [29.2%]) were receiving antimalarials (81.1%) and GCs (65%), while 21.2% were receiving biologics, and 54.8% were receiving IS (Table). From baseline to 36 months, the proportions of patients taking antimalarials and GCs remained largely stable over time. However, the proportion of patients administered oral GC >7.5 mg/day

increased from 26.0% at baseline to 44.3% at 6 months and 45.7% at 12 months, and declined with time but did not reach the baseline level. The mean dose of oral GC increased from 6 mg/day at baseline to 10 mg/day at 6 months and then was stable over time. Across the study period, IS, biologics, and GCs were generally administered to greater proportions of IFNGS-high than low patients (Figure). Mean oral GC daily doses were similar between IFNGS-high and low groups throughout the study period except at the final visit.

Schlussfolgerung:

Overall, the increase in oral mean daily GC dose in the first 6 months was maintained through 36 months despite standard therapy, stable antimalarial use, and moderate increases in use of biologics and IS. Although the proportion of GC use was largely stable over time, those on oral GC >7.5 mg/day increased initially and then declined but did not return to the baseline level. In addition, IFNGS-high status was associated with more immunomodulatory therapy compared with those with IFNGS-low status. Together, these data indicate that additional therapies are needed to avoid high-dose GC use among patients with SLE.

| n (%) | Baseline n=826 | 6 months n=663 | 12 months n=542 | 18 months n=479 | 24 months n=426 | 30 months n=441 | 36 months n=409 |
|---|-------------------|----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Antimalarials | 670 (81.1) | 537 (81.0) | 447 (82.5) | 398 (83.1) | 351 (82.4) | 362 (82.1) | 341 (83.4) |
| Immunosuppressants | 453 (54.8) | 385 (58.1) | 318 (58.7) | 290 (60.5) | 266 (62.4) | 258 (58.5) | 251 (61.4) |
| Biologics (belimumab or rituximab) | 175 (21.2) | 178 (26.8) | 142 (26.2) | 119 (24.8) | 107 (25.1) | 113 (25.6) | 106 (25.9) |
| GC^a | 537 (65.0) | 437 (65.9) | 351 (64.8) | 316 (66.0) | 279 (65.5) | 281 (63.7) | 253 (61.9) |
| IFNGS high | 531 (70.8) | 392 (69.9) | 277 (65.8) | 236 (67.4) | 201 (66.1) | 206 (66.9) | 190 (65.1) |
| IFNGS low | 219 (29.2) | 169 (30.1) | 144 (34.2) | 114 (32.6) | 103 (33.9) | 102 (33.1) | 102 (34.9) |
| Mean (SD) oral GC dosage (mg/day) ^b | 6.0 (7.1) | 9.8 (8.7) | 10.3 (9.4) | 10.7 (10.4) | 8.8 (7.6) | 9.2 (8.5) | 9.8 (17.4) |
| Dosage group among oral GC users^c | n=457 | n=377 | n=258 | n=201 | n=166 | n=155 | n=154 |
| Oral GC >0 to ≤7.5 mg/day | 338 (74.0) | 210 (55.7) | 140 (54.3) | 116 (57.7) | 104 (62.7) | 97 (62.6) | 103 (66.9) |
| Oral GC >7.5 mg/day | 119 (26.0) | 167 (44.3) | 118 (45.7) | 85 (42.3) | 62 (37.3) | 58 (37.4) | 51 (33.1) |

Table. Medication use among SPOCS patients from baseline through 36 months. GC, glucocorticoid; SD, standard deviation. ^aGC use current or since previous visit. ^bOral GC daily dose derived from cumulative dose over treatment interval. ^cGroup sizes differ because oral GC use could be reported without dose information.

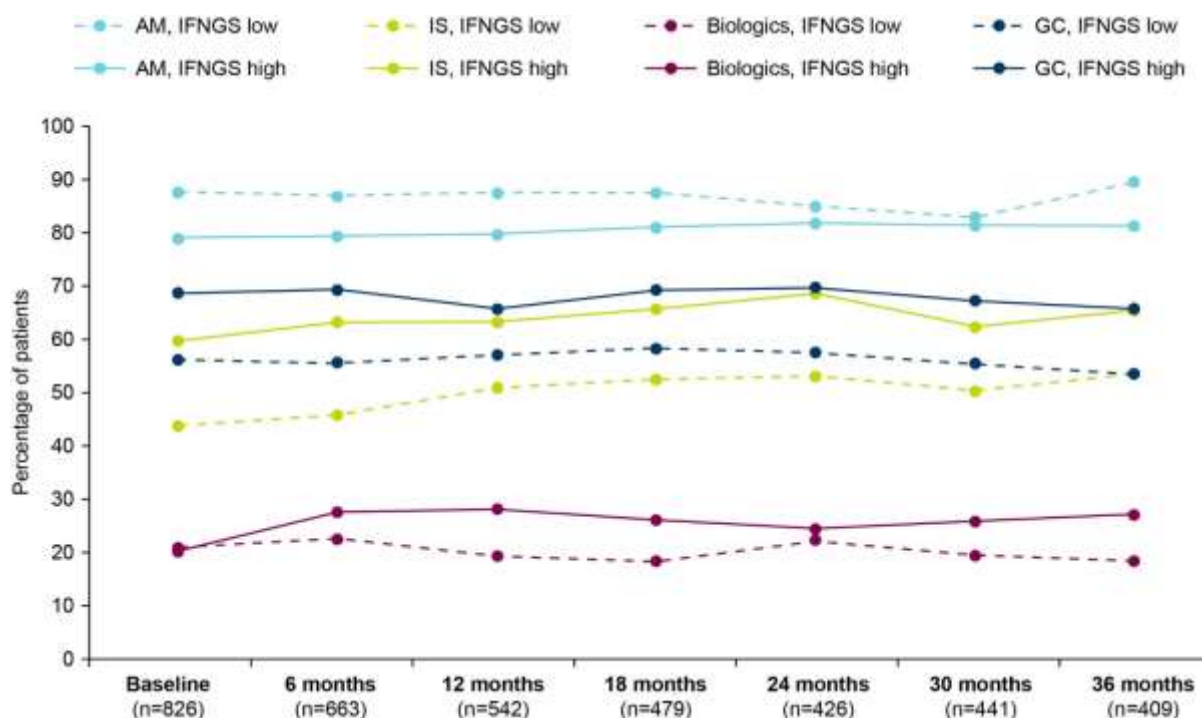


Figure. Medication use by IFNGS status from baseline through 36 months. AM, antimalarials; IFNGS, type I interferon gene signature; IS, immunosuppressants; GC, glucocorticoid.

Offenlegungserklärung:

M. Aringer: AbbVie/Abbott, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, Bristol-Myers Squibb(BMS), Chugai Pharma GmbH, Eli Lilly, Galapagos, GlaxoSmithKlein(GSK), 1, 6, Merck/MSD, Mylan, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB, **L. Arnaud:** AbbVie, Alexion, Alpine, Amgen, AstraZeneca, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb(BMS), Eli Lilly, GlaxoSmithKlein(GSK), Grifols, Janssen, Kezar Life Sciences, LFB, Medac, Novartis, Pfizer, Roche-Chugai, UCB, **R. Furie:** AstraZeneca **E. Morand:** AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Biogen, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, EMD Serono, Galapagos, Genentech, GlaxoSmithKline, IgM, Janssen, Novartis, Servier, Takeda, UCB **C. Peschken:** AstraZeneca, GSK, Roche, **B. Desta:** AstraZeneca **E. Rapsomaniki:** AstraZeneca UK, **J. Hedberg:** AstraZeneca, **T. Grünfeld Eén:** AstraZeneca, **A. Sorrentino:** AbbVie/Abbott, Own stocks, AstraZeneca, Galapagos, Own stocks, Gilead, Own stocks, Moderna, Own stocks **C. Ghia:** AstraZeneca **S. Chen:** AstraZeneca **B. Ding:** AstraZeneca

Schwere der gastrointestinalen Manifestation im Erkrankungsverlauf bei Patient:innen mit Systemischer Sklerose

Hanna Graßhoff¹, Konstantinos Furlakis¹, Sophie Biedermann¹, Sara Comdühr¹, Gabriela Riemekasten¹

¹UKSH Lübeck, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Lübeck, Germany

Einleitung:

Bei der Systemischen Sklerose können gastrointestinale Manifestationen auftreten, die eine Vielzahl von Symptomen wie gastroösophagealen Reflux, Dysphagie oder intestinale Motilitätsstörungen umfassen. Zuletzt haben Studien einen Zusammenhang zwischen der Höhe von Autoantikörpern gegen muskarinerge Rezeptoren und der Ausprägung der gastrointestinalen Manifestation aufgezeigt. Bisher erfolgt die Behandlung der gastrointestinalen Manifestation bei Systemischer Sklerose primär mittels symptomatischer Therapieansätze. Es gibt nur wenige Studien, die den Nutzen einer immunsuppressiven Therapie zur Behandlung der gastrointestinalen Manifestation nachweisen. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Schwere der gastrointestinalen Manifestation im Erkrankungsquerschnitt sowie im longitudinalen Verlauf abzubilden und mögliche klinische Einflussfaktoren zu identifizieren.

Methoden:

Es erfolgte die Erhebung des Schweregrades der gastrointestinalen Manifestation bei 435 Patient:innen mit Systemischer Sklerose unter Nutzung des Fragebogens UCLA GIT 2.0. Bei 106 Patient:innen erfolgte eine Verlaufsuntersuchung der Schwere der gastrointestinalen Manifestation nach 6-15 Monaten. Parallel erfolgte eine demographische und klinische Charakterisierung der Patient:innen, die sich an den im DNSS- und im EUSTAR-Register erhobenen Parametern orientiert.

Ergebnisse:

Das mittlere Ergebnis im UCLA GIT 2.0 lag bei 0,45. Der Anteil der Patient:innen, die einen Score > 1 in den folgenden Subdomänen angaben, lagen für Reflux bei 12,18%, für Völlegefühl bei 27,4%, für Wäscheverschmutzung bei 7,81%, für Durchfall bei 9,66% und für Obstipation bei 4,37%. Bei den Patient:innen, die eine Follow-Up-Befragung ausgefüllt haben, ergab sich mittels Wilcoxon matches pairs signed rank test ein $p=0,8668$. Somit ergab sich keine signifikante Veränderung der Schwere der gastrointestinalen Manifestation im longitudinalen Verlauf. Ebenso ergab die Analyse keinen Einfluss einer immunsuppressiven Therapie auf die Schwere der gastrointestinalen Manifestation.

Schlussfolgerung:

Bei zunehmenden Hinweisen auf eine Beteiligung von Autoantikörpern an der Entwicklung einer gastrointestinalen Manifestation bei Systemischer Sklerose sowie fehlender Besserung durch immunsuppressive Therapien ist die Etablierung Autoantikörper-reduzierender Therapeutika zur Behandlung der Systemischen Sklerose zu erwägen.

Quellenangaben:

1 van Leeuwen NM, Boonstra M, Fretheim H, Brunborg C, Midtvedt Ø, Garen T, Molberg Ø, Huizinga TWJ, de Vries-Bouwstra JK, Hoffman-Vold AM. Gastrointestinal symptom severity and progression in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022 Oct 6;61(10):4024-4034. doi: 10.1093/rheumatology/keac118.

2 Bering J, Griffing WL, Crowell M, Umar SB. Progression of gastrointestinal symptoms over time in patients with systemic sclerosis. *Rheumatol Int*. 2021 Jul;41(7):1281-1287. doi: 10.1007/s00296-021-04806-6.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren berichten keine COI.

The Efficacy of Eosinophil-Targeting Therapies According to ANCA Status in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis: A Post-hoc Analysis of the Phase 3 MANDARA Study

Benjamin Terrier¹, David R. Jayne², Bernhard Hellmich³, Peter Merkel⁴, Nancy Agmon-Levin⁵, Parameswaran Nair⁶, Ying Fan⁷, Emmanuelle Maho⁸, Sofia Necander⁹, Anat Shavit⁸

¹Hospital Cochin, Paris, France

²University of Cambridge, Cambridge, Vereinigtes Königreich

³Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie, Pneumologie, Nephrologie und Diabetologie, Medius Kliniken, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, Kirchheim unter Teck, Germany

⁴University of Pennsylvania, Philadelphia, United States

⁵Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel

⁶McMaster University, Hamilton, Canada

⁷AstraZeneca, Gaithersburg, United States

⁸AstraZeneca, Cambridge, Vereinigtes Königreich

⁹AstraZeneca, Gothenburg, Sweden

Einleitung:

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is an inflammatory disorder, characterised by asthma, eosinophilia, and vasculitis. Clinical manifestations of EGPA differ based on the presence or absence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA). The MANDARA trial demonstrated that benralizumab was non-inferior to mepolizumab with regard to remission in patients with EGPA. Here, we examine the efficacy of benralizumab and mepolizumab based on ANCA status.

Methoden:

MANDARA was a Phase 3, randomised, double-blind, 52-week, non-inferiority, head-to-head study (NCT04157348) comparing benralizumab with mepolizumab in adults with EGPA maintained on ≥ 7.5 mg/day oral glucocorticoids (OGCs) \pm immunosuppressive therapy. Primary endpoint was achieving remission (defined as Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS]=0 and OGC dose ≤ 4 mg/day) at both Weeks 36 and 48. Secondary endpoints included accrued remission duration, OGC use, and relapse. This post-hoc analysis pooled data from both groups and evaluated these endpoints according to patients' ANCA status.

Ergebnisse:

Of 140 randomised patients: 40 (29%) were ANCA-positive (mean [SD] age 55.3 [13.67] years; 42.5% women) and 100 (71%) were ANCA-negative (mean [SD] age 51.1 [14.15] years; 67.0% women). BVAS

and Vasculitis Damage Index scores were similar between the ANCA-positive and -negative groups at baseline, whereas more patients had ACQ-6 score ≥ 1.5 was higher, and the time since diagnosis was shorter, in the ANCA-positive versus -negative group. The adjusted rate of remission at both Weeks 36 and 48 was similar regardless of ANCA status (ANCA-positive: 59.3%, ANCA-negative: 57.3%; difference: 2.05; 95% CI: -15.04, 19.14, $p=0.8139$). The proportion of patients who relapsed was similar between the ANCA-positive (25.0%) and ANCA-negative (32.0%) groups, as was the time to first relapse (hazard ratio: 0.79 [95% CI: 0.37, 1.57], $p=0.4067$). During Weeks 48–52, 78.4% and 80.7% in the ANCA-positive and -negative groups, had a reduction in OGC dose of $\geq 50\%$ from baseline, and 34.3% versus 33.3% were fully tapered off OGCs. Other secondary endpoints also did not differ based on ANCA status.

Schlussfolgerung:

Irrespective of ANCA status in patients with EGPA, treatment with benralizumab or mepolizumab is associated with clinical benefits, with similar proportions of patients experiencing relapses and one-third of patients fully tapering off OGCs.

Offenlegungserklärung:

BT reports receiving consulting fees from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, and Vifor Pharma. **DRWJ** reports receiving speaker fees and/or consultancies from Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, ChemoCentryx, Chugai, GlaxoSmithKline, Novartis, Roche, Takeda, and Vifor Pharma. **NA-L** reports no conflicts of interest. **PAM** reports receiving consulting fees and research support from AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, InflaRx, and Takeda; consulting fees only from argenx, Cabaletta, CSL Behring, Dynacure, HiBio, Janssen, Novartis, NS Pharma, Regeneron Pharmaceuticals, and Visterra; research support only from Eicos, Electra, Forbius, Genentech/Roche, Neutrolis, and Sanofi/Genzyme; has consulting and stock options in Kyverna, Q32, and Sparrow; and receives royalties from UpToDate. **PN** reports that his institution received grant support from AstraZeneca, Cyclomedica, Equillium, Foresee, Genentech, Sanofi, and Teva; he has also received honoraria from Arrowhead, AstraZeneca, CSL Behring, GlaxoSmithKline, and Sanofi. **BH** received speaker fees and/or consultancies from AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, Chugai, GlaxoSmithKline, InflaRx, Janssen, MSD, Pfizer, Novartis, Phadia, and Roche. **YF, EM, SN** and **AS** are employees of AstraZeneca and may own stock/stock options.

Daratumumab bei refraktären systemischen rheumatologischen Erkrankungen – ein monozentrischer Erfahrungsbericht

Marie-Therese Holzer¹, Ina Kötter¹, Tingting Xiong¹, Nikolas Ruffer¹, Frederic Feindt¹, Simon Melderis¹, Oliver Michael Steinmetz¹, Tobias B. Huber¹, Martin Krusche¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, III. Medizinische Klinik, Hamburg, Germany

Einleitung:

Die Therapie refraktärer autoantikörpervermittelter Autoimmunerkrankungen stellt im klinischen Alltag eine große Herausforderung dar. Autoreaktive B-Zellen, welche einen zentralen Aspekt in der Pathogenese dieser Erkrankungen einnehmen, werden unter anderem häufig mit Rituximab erfolgreich adressiert. Dennoch kommt es bei einem Teil der Patient:innen zu therapierefraktären Krankheitsverläufen. Ferner werden Antikörper-produzierende lang-lebende Plasmazellen durch diese Therapie nicht eliminiert. Eine Plasmazell-depletierende Therapie mit dem monoklonalen CD38-Antikörper Daratumumab zeigte in einzelnen Fallberichten vielversprechende Ergebnisse bei Autoimmunerkrankungen (1). Hier berichten wir über den Krankheitsverlauf von 6 Patient:innen mit therapierefraktären Autoimmunerkrankungen, die in unserem Zentrum mit Daratumumab behandelt wurden.

Methoden:

Patient:innen, welche einen schweren therapierefraktären Krankheitsverlauf aufwiesen (inklusive unzureichender Rituximabwirkung), erhielten eine CD38-gerichtete Therapie mit Daratumumab. Krankheitsaktivitätsparameter vor Therapiebeginn und während der Follow-Up-Phase sowie etwaige Nebenwirkungen wurden erfasst.

Ergebnisse:

Es wurden vier Myositis-Patient:innen mit interstitieller Lungenbeteiligung (drei Jo-1-Antisynthetase-Syndrome, eine MDA5-positive Dermatomyositis), eine Patientin mit Granulomatose mit Polyangiitis (GPA) mit rasch-progredienter Glomerulonephritis und pulmonaler Hämorrhagie sowie eine Patientin mit Mischkollagenose, Lupus-Nephritis, interstitieller Lungenerkrankung und diffuser kutaner systemischer Sklerose mit Daratumumab therapiert.

Die GPA- und MDA5-Dermatomyositis-Patienten zeigten nach initial intensivpflichtigem, lebensbedrohlichem Verlauf in einer Follow-Up Phase von 27 bzw. 19 Monaten eine persistierende komplette Remission. Zwei Patient:innen zeigten eine deutliche Besserung der Krankheitsaktivität mit partieller Remission nach 5 bzw. 24 Monaten Follow-Up. Eine Patientin mit Antisynthetase-Syndrom

hatte nach 4 Monaten ein Rezidiv nach anfänglicher Remission und wird nun mittels CAR-T-Cell-Therapie behandelt. Eine weitere Antisynthetase-Patientin erlitt nach 6 Monaten ein Rezidiv, sodass man sich aktuell für einen neuen Daratumumab-Zyklus entschied.

Eine Patientin erlitt nach der fünften Injektion von Daratumumab eine allergische Reaktion mit sauerstoffpflichtigem Bronchospasmus, alle weiteren Injektionen verliefen ohne Reaktion. Zwei Patientinnen hatten im Follow-Up-Zeitraum Atemwegsinfekte, einmalig mit stationärem Aufenthalt und intravenöser Antibiotikatherapie. Eine Hypogammaglobulinämie trat bei zwei Patient:innen auf.

Schlussfolgerung:

Eine CD38-depletierende Therapie mittels Daratumumab kann bei therapierefraktären Patient:innen eine Therapieoption darstellen. Die Rezidive bei zwei Antisynthetase-Patient:innen nach anfänglicher Remission verdeutlichen, dass insbesondere hinsichtlich der geeigneten Therapiedauer weitere Studien nötig sind, um ein optimales Therapieregime, Effektivität sowie Sicherheit von Daratumumab bei autoantikörpervermittelten Autoimmunerkrankungen zu evaluieren.

Quellenangaben:

1 Holzer MT, Ruffer N, Huber TB, Kötter I, Ostendorf L, Krusche M. Daratumumab for autoimmune diseases: a systematic review. RMD Open. 2023 Dec 14;9(4):e003604. doi: 10.1136/rmdopen-2023-003604.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren haben keine Interessenskonflikte hinsichtlich der Inhalte des Abstracts.

Einverständniserklärungen: Alle Patient:innen willigten in die anonyme Publikation ihrer Daten ein.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

| Nr | Ge- schlecht | Alter (Jahre) | Vorherige Therapien | ARD | Dara- Appl. | Begleitende IS | Folgende IS | Follow- up in Monaten | Outcome | Auto-Ak | Ak Depletion | Ak Reduktion | Kein Effekt auf Ak** | Neben- wirkung |
|----|-----------------|------------------|--|--------------------------|----------------|-------------------|--------------------------------------|-----------------------------|--|--|--------------------|------------------------|----------------------------|---|
| 1 | ♂ | 19 | GC, Cyc, IVIG, CsA, Anakinra, RTX | DM | 4 | GC | Aza | 27 | CR | MDAS, Ro52 | MDAS* | Ro52 | - | Transiente Hypogamma- globulinämie (2,36g/l)‡ |
| 2 | ♀ | 31 | GC, Aza, Cyc, IVIG, RTX, MMF, Bel, Tac | MCTD mit SSc & SLE | 35 + | GC, Borte (5x) | Weiter- führend Dara, MMF, HCQ | 24 | PR | U1RNP, CCP, anti-Sc170, dsDNA, Sm, LA | Sm, Scl-70, LA* | dsDNA | U1RNP, CCP | Hypogamma- globulinämie (1,59g/l)‡, obere Atem- wegsinfektion |
| 3 | ♀ | 43 | GC, RTX, IVIG, MTX, PLEX, Capla | ASyS & iITP | 7 ++ | GC | RTX | 10 | Rezidiv nach 6 Monaten nach PR nach 4 Gaben | ADAMTS13, Jo1, Ro52 | - | ADAMTS13, Jo1, Ro52 | - | Pneumonie, allergische Reaktion nach 5. Gabe |
| 4 | ♀ | 29 | GC, PLEX, RTX, Cyc | GPA | 4 | GC | RTX | 19 | CR | PR3 | - | PR3 | - | Keine |
| 5 | ♀ | 34 | GC, MTX; HCQ, Lef, TNFi, RTX, Cyc, MMF, Bari, Obi, Tac | ASyS | 4 | GC, Tac | Tac | 5 | PR | Jo1, Ro52, RF | RF | - | Jo1, Ro52 | Keine |
| 6 | ♀ | 53 | GC, MTX, MMF, IVIG, Cyc, RTX, Tac | ASyS | 4 | GC, Tac | Tac | 4 | Rezidiv nach 4 Monaten nach PR | Jo1, PL12, Ro52 | PL12* | - | Jo1, Ro52 | Keine |

Legende: Nr = Nummer, ARD = autoimmune rheumatologische Erkrankung, Dara-Appl = Anzahl an Daratumumab-Applikationen, 1800mg s.c. je Injektion, IS = Immunsuppression, Ak = Antikörper, GC = Glukokortikoide, Cyc = Cyclophosphamid, IVIG = intravenöse Immunglobuline, CsA = Ciclosporin A, RTX = Rituximab, DM = Dermatomyositis, Aza = Azathioprin, CR = komplette Remission, hypo-IgG = Hypogammaglobulinämie, MMF = Mycophenolatmofetil, Bel = Belimumab, Tac = Tacrolimus, MCTD = Mixed connective tissue disease/Mischkollagenose, SSc = Systemische Sklerose, SLE = Systemischer Lupus Erythematoses, Borte = Bortezomib, Dara = Daratumumab, HCQ = Hydroxychloroquin, PR = partielle Remission, MTX = Methotrexat, PLEX = Plasmapherese, Capla = Caplacizumab, ASyS = Antisynthetase-Syndrom, iITP = immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, GPA = Granulomatose mit Polyangiitis, Lef = Leflunomid, TNFi = TNF-alpha-Inhibitor, Bari = Baricitinib, Obi = Obinutuzumab

* Ak nicht detektierbar = Serokonversion

** kein Effekt auf Ak = keine Reduktion im Ak-Level und keine Depletion

+ initial 4 Daratumumab-Injektionen, dann zeitnahes Rezidiv und Fortführung der Daratumumab-Therapie mit Reduktion der Intervalle, aktuell Ausschleichen mit Injektion alle 6 Wochen

++ initial 4 Gaben, bei Rezidiv nach 6 Monaten aktuell laufender 2. Zyklus à 4 weiterer Gaben

‡ Hypogammaglobulinämie, Minimalwert abgebildet, Normbereich 6,5-16g/l, bei Pat.-Nr 1 Normalisierung innerhalb des ersten Jahres auf zuletzt 8,64g/l, bei Pat.-Nr 2 Anstieg IgG-Level auf zuletzt 3,84g/l

Tabelle 2: Krankheitsaktivität vor Therapie und letztes Follow-Up

| Nr | ARD | SLEDAI | DORIS Remission | mRSS | UACR (g/g) | MMT8 | CK (U/l, Norm <145U/l) | FVC (%) | BVAS | DAS28 |
|----|--------------------------|---------|--------------------|----------|--------------|-------------------------|---------------------------|-------------|---------------|-------------------------------|
| 1 | DM | - | - | - | - | 77 -> 80 | 1074 -> normal | 15 -> 77 | - | - |
| 2 | MCTD mit SSc & SLE | 19 -> 2 | Ja | 24 -> 14 | 12 -> 1,1 | - | - | 51 -> 62 | - | - |
| 3 | ASyS & iITP | - | - | - | - | 77 -> 75 | 1250 -> 332 | 37 -> 26 | - | - |
| 4 | GPA | - | - | - | 6,8 -> 0,08* | - | - | ECMO -> 88% | 32/63 -> 0/33 | - |
| 5 | ASyS | - | - | - | - | 67 -> 76 | 442 -> normal | 31 -> 37 | - | 6,7 -> 4,66 |
| 6 | ASyS | - | - | - | - | 75 -> 76 (bester 78) | 2238 -> 499 | 109 -> 111% | - | 4,94 -> 4,36 (bester 3,06) |

Legende: Nr = Nummer, ARD = autoimmune rheumatologische Erkrankung, DM = Dermatomyositis, MCTD = mixed connective tissue disease/Mischkollagenose, SSc = Systemische Sklerose, SLE = Systemischer Lupus Erythematoses, ASyS = Antisynthetase-Syndrom, iITP = immunvermittelte thrombotisch-thrombozytopenische Purpura, GPA = Granulomatose mit Polyangiitis, SLEDAI = systemic lupus erythematosus disease activity index, DORIS = definition of remission in SLE, mRSS = modified rodnan skin score, UACR = Albumin/Kreatinin Urin-Ratio, MMT8 = manual muscle test 8, CK = Kreatinkinase, FVC = forced vital capacity, BVAS = Birmingham vasculitis activity score, DAS28 = disease activity score for rheumatoid arthritis

* Andauernde Dialysepflichtigkeit

Regulation der Makrophagendifferenzierung durch Serum-Adiponektin: Ein neuer Mechanismus zur Induktion alternativ aktivierter Makrophagen während der Remissionsphase der Riesenzellarteriitis

Anna Kernder¹, Lena Noack¹, Adina Morar¹, Lara Burg², Torsten Lowin¹, Dennis Bleck¹, Matthias Schneider¹, Jörg Distler¹, Georg Pongratz¹, Valentin Schäfer²

¹Klinik für Rheumatologie und Hiller Forschungszentrum, Düsseldorf, Germany

²Medizinische Klinik III, Sektion für Rheumatologie, Bonn, Germany

Einleitung:

Die Immunpathogenese der Riesenzellarteriitis (RZA) ist weiterhin unzureichend verstanden. Es ist bekannt, dass Monozyten aus dem peripheren Blut rekrutiert werden, in die Gefäßwand infiltrieren und dort zu Makrophagen differenzieren (1). Diese können entzündungsfördernde (CAM) und entzündungshemmende (AAM) Eigenschaften haben (2). In Vorarbeiten analysierten wir mRNA Sequenzierungsdaten von Estupiñán-Moreno et al., wo sich zeigte, dass Monozyten im Serum von Patient:innen mit RZA in Remission auf mRNA Level bereits Marker von AAM exprimierten (3), die an der Remissionsinduktion und Erhaltung beteiligt sein können. Ziel unserer Arbeit war es herauszufinden, ob humane Monozyten unter der Stimulation mit Serum von RZA-Patient:innen, abhängig vom Krankheitsstadium (Erstdiagnose oder Remission) und Therapieregime verschiedene Makrophagenpopulationen ausbilden.

Methoden:

Wir isolierten humane Monozyten aus dem venösen Blut von gesunden Proband:innen und stimulierten diese mit dem Serum von Patient:innen mit RZA in verschiedenen Krankheitsstadien (Erstdiagnose und Remission) und unter verschiedenen Therapieregimen (n=30). Die Makrophagen wurden anhand der CD-Oberflächenantigene CD14, CD16, CD80, CD86, CD163 und CD206 per Durchflusszytometrie charakterisiert. Anschließend untersuchten wir das Serum der Patient:innen auf Faktoren, die die Makrophagendifferenzierung bedingen, mittels Protein Profiler (Protein Profiler™ Array, R&D, ARY022B) und ELISA.

Ergebnisse:

Monozyten, die mit dem Serum therapienaiver Patient:innen mit der Erstdiagnose einer RZA stimuliert wurden, zeigten einen signifikant erhöhten Anteil von CAM (CD80+/CD86+), $p < 0.05$. Nach Stimulation mit dem Serum von Patient:innen in Remission wurden hingegen signifikant vermehrt AAM (CD163+/206+) nachgewiesen ($p < 0.01$), Abb 1A. Ein Unterschied zwischen den Patient:innen, die in Remission Tocilizumab oder eine Glukokortikoid-Monotherapie einnahmen fand sich nicht.

Mittels Protein Profiler und ELISA konnten wir Adiponektin als Marker im Serum von Patient:innen in Remission signifikant erhöht nachweisen, Abb 1B. Bei Patient:innen, die unter Therapie nicht in Remission waren, war das Adiponektin nicht erhöht (n=3). Die Hinzugabe des Adiponektin Rezeptor Antagonisten MAPP hemmte die Differenzierung zu AAM (n=3).

Schlussfolgerung:

Adiponektin im Serum von RZA Patient:innen in Remission induziert die Differenzierung von Monozyten zu entzündungshemmenden AAM und könnte so an der Kontrolle der Entzündung beteiligt sein. Unsere Ergebnisse können langfristig dazu beitragen die Erkrankung, insbesondere den Remissionsstatus, besser zu verstehen und neue Therapien zur Behandlung der RZA zu entwickeln.

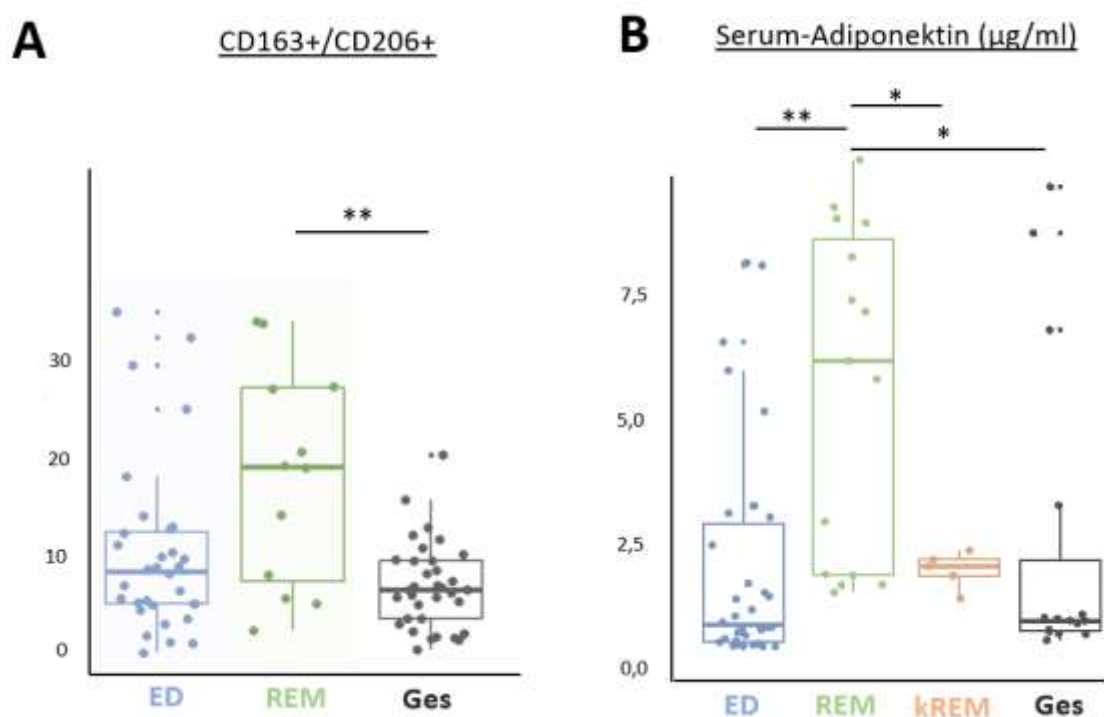


Abbildung 1: (A) Im Vergleich zu Gesunden zeigt sich nach Stimulation von Monozyten mit dem Serum von Patienten mit Riesenzellarteriitis in Remission (REM) ein signifikant erhöhter Anteil an CD163+/CD206+ Makrophagen, nicht aber bei Patientin zu Erstdiagnosezeitpunkt der Erkrankung (ED). B Der Serum-Adiponektin Spiegel ist bei Patienten mit Riesenzellarteriitis in Remission (REM) signifikant erhöht, bei Patienten unter Therapie, die nicht im Remission waren (kREM) zeigten sich im Vergleich zu Patienten zu ED und Gesunden Kontrollen keine Unterschiede.

Quellenangaben:

1. van Sleen Y, Wang Q, van der Geest KSM, Westra J, Abdulahad WH, Heeringa P, et al. Involvement of Monocyte Subsets in the Immunopathology of Giant Cell Arteritis. *Sci Rep.* 2017;7:6553.

2. Jiemy WF, van Sleen Y, van der Geest KS, ten Berge HA, Abdulahad WH, Sandovici M, et al. Distinct macrophage phenotypes skewed by local granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) are associated with tissue destruction and intimal hyperplasia in giant cell arteritis. *Clin Transl Immunol.* 2020;9:e1164
3. Estupiñán-Moreno E et al. Methylome and transcriptome profiling of giant cell arteritis monocytes reveals novel pathways involved in disease pathogenesis and molecular response to glucocorticoids. *Ann Rheum Dis* 2022 Jun 15. PMID: 35705375

Offenlegungserklärung:

Die Autoren geben keinen Interessenskonflikt an.

Trajectories of Forced Vital Capacity (FVC) in Patients with Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD)*

Jörg Henes¹, Oliver Distler², Madelon C Vonk³, Arata Azuma⁴, Maureen D Mayes⁵, Dinesh Khanna⁶, Kristin B Highland⁷, Gerrit Toenges⁸, Margarida Alves⁹, Yannick Allanore¹⁰

¹Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie, klinische Immunologie und Autoimmunerkrankungen (INDIRA) und Innere Medizin II; Universitätsklinik Tübingen, Tübingen, Germany

²Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Zurich, Schweiz

³Department of Rheumatology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Niederlande

⁴Pulmonary Medicine and Oncology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan

⁵Division of Rheumatology, University of Texas McGovern Medical School, Houston, Texas, United States

⁶University of Michigan Scleroderma Program, Department of Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan, United States

⁷Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, United States

⁸Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Ingelheim am Rhein, Germany

⁹Boehringer Ingelheim International GmbH, Ingelheim, Germany

¹⁰Department of Rheumatology A, Descartes University, APHP, Cochin Hospital, Paris, France

Background:

The SENSCIS trial enrolled SSc-ILD patients without a requirement to have evidence of recent progression. During the trial, nintedanib reduced the rate of decline in FVC (mL/year) versus placebo. The open-label extension of the SENSCIS trial, SENSCIS-ON, assessed changes in FVC in patients treated with nintedanib over the longer term. We assessed the trajectory of FVC decline in patients with placebo in SENSCIS and nintedanib in SENSCIS-ON.

Methods:

In SENSCIS, patients with SSc-ILD were randomized to nintedanib or placebo double-blind until the last patient reached week 52 but for ≤ 100 weeks. Patients who completed the SENSCIS trial on treatment (nintedanib or placebo) and attended a follow-up visit were eligible to enter SENSCIS-ON. The protocol allowed an off-treatment period between SENSCIS and SENSCIS-ON of ≤ 12 weeks. We calculated the trajectory of FVC in patients who received placebo in SENSCIS and initiated nintedanib in SENSCIS-ON. The baseline measurement in SENSCIS-ON was considered the anchor measurement (time point 0) (Figure 1). FVC was measured at time points before the anchor measurement (when patients were receiving placebo in SENSCIS or were off treatment between SENSCIS and SENSCIS-ON) and at time points after the anchor measurement (when patients were receiving open-label nintedanib in SENSCIS-ON). Analyses were descriptive and based on observed FVC values.

Results:

In total, 231 patients received placebo in SENSICIS and nintedanib in SENSICIS-ON. In these patients, mean (SD) FVC was 2593 (833) mL at baseline of SENSICIS and 2441 (833) mL at baseline of SENSICIS-ON. The mean FVC decline in the 52 weeks prior to baseline of SENSICIS-ON (when patients were receiving placebo in SENSICIS or were off treatment) was -98.5 mL (Figure 2). The mean FVC decline from baseline of SENSICIS-ON to week 52 of SENSICIS-ON (when patients were receiving nintedanib) was -42.8 mL (Figure 2).

Conclusions:

In patients who received placebo in SENSICIS, the FVC decline over 52 weeks was reduced by approximately 57% following initiation of open-label nintedanib in SENSICIS-ON. These analyses illustrate the progressive nature of SSc-ILD in the population enrolled in SENSICIS and the effectiveness of nintedanib on slowing the SSc-ILD progression.

Figure 1. Method for pooling FVC data in SENCIS and SENCIS-ON

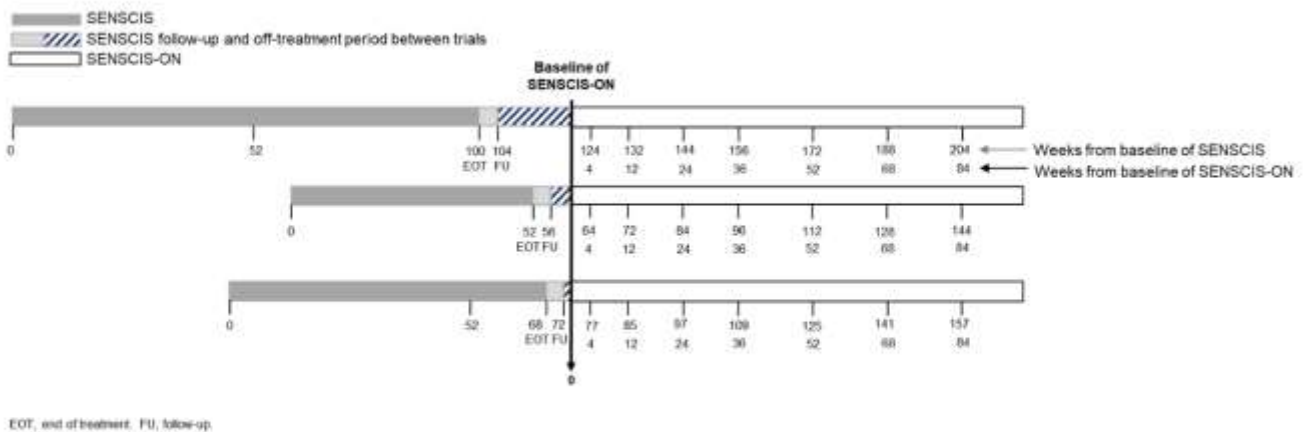
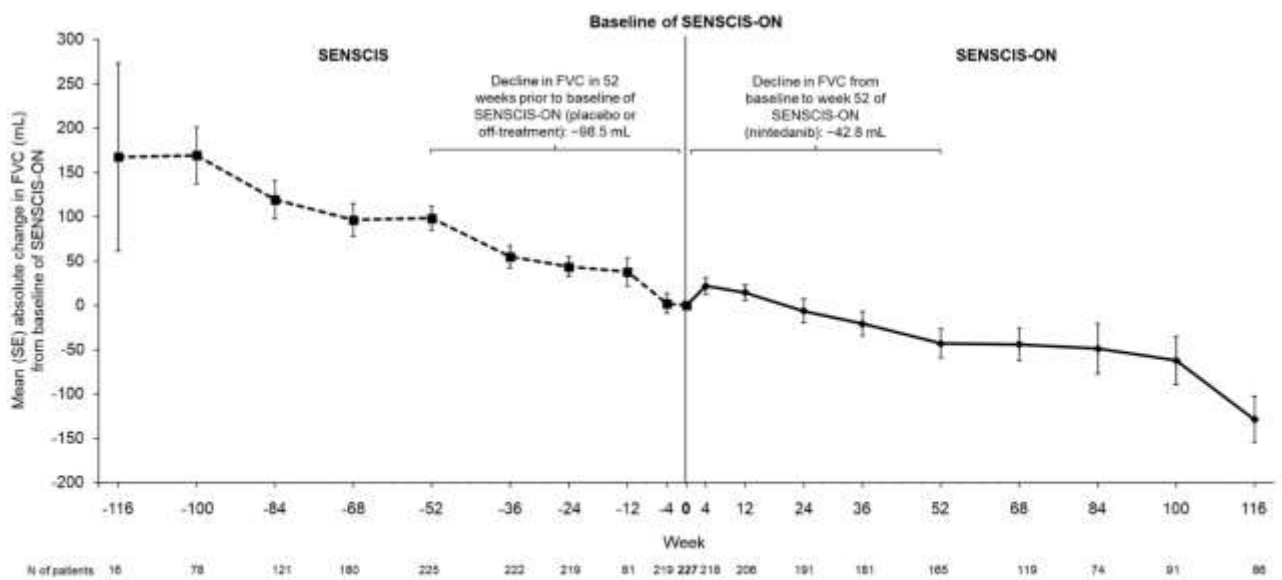


Figure 2. Trajectory of FVC in patients who received placebo in the SENCIS trial followed by nintedanib in SENCIS-ON.



*previously presented at ACR Convergence 2023; ‡presenting on behalf of the authors

The preferential PDE4B inhibitor BI 1015550 exhibits antifibrotic and anti-inflammatory effects in human in vitro SSc models*

Christian Hesslinger¹, Daniel Schniertshauer², David L. Ebenezer³, Daniela Schloesser³, Karim Christian El Kasmi³, Jörg Bergemann²

¹Translational Medicine & Clinical Pharmacology, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Biberach, Germany

²Department of Life Sciences, Albstadt-Sigmaringen University of Applied Sciences, Sigmaringen, Germany

³Immunology & Respiratory Disease Research, Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc, Ridgefield, Connecticut, United States

Background:

SSc is a rare autoimmune disease characterised by fibrosis of skin and other organs with a significant unmet need for new treatments. PDE 4 inhibition is associated with broad anti-inflammatory and antifibrotic effects. BI 1015550 (Nerandomilast), an oral preferential inhibitor of the PDE4B subtype, is a potential treatment for IPF and PPF [1, 2]. In vitro BI 1015550 exerts antifibrotic and anti-inflammatory effects by inhibiting myofibroblast transformation, lung fibroblast proliferation, and proinflammatory cytokine release from peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) [1], so BI 1015550 could be beneficial in SSc.

Methods:

Normal human and SSc patient-derived dermal fibroblasts, and normal human keratinocytes, were treated with BI 1015550 following cytokine stimulation. The effects on cell proliferation were measured using a BrdU assay for normal fibroblasts and keratinocytes, and Ki-67 staining for IL-1 β + bFGF-stimulated SSc patient-derived fibroblasts. The effects on the expression of fibrosis markers IGFBP3, sICAM-1 and PAI-1, and on the extracellular matrix protein Col1 α 1, were characterised using ELISA. Antifibrotic effects were determined with an in vitro fibrosis model (Scar-in-a-Jar) using SSc patient-derived fibroblasts exposed to TGF- β and PGE2. Effects on secretion of TNF- α from LPS-stimulated normal human and SSc patient-derived PBMCs, and from normal human macrophages along with IL-6 secretion, were determined by ELISA. The expression of type 1 and 2 IFN markers from human macrophages was investigated by ELISA and qPCR.

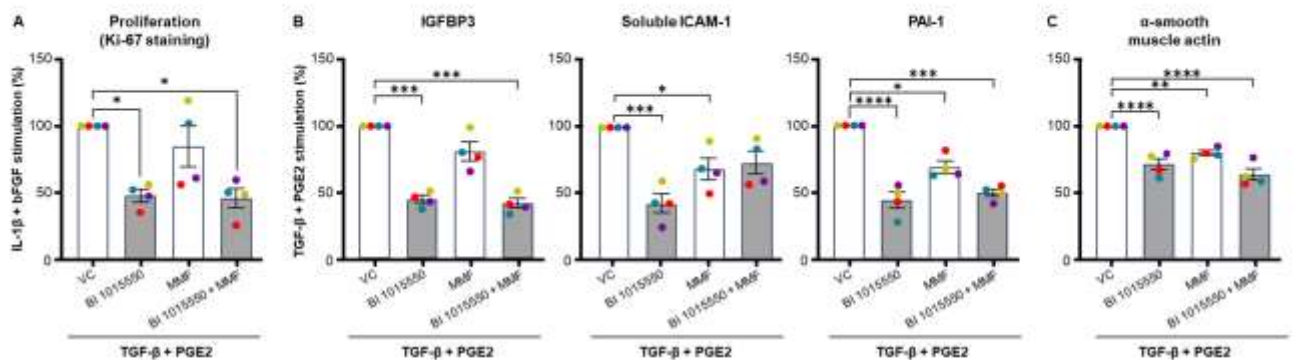
Results:

BI 1015550 reduced SSc dermal fibroblast proliferation, IGFBP3, sICAM-1 and PAI-1 expression, and significantly decreased α -smooth muscle actin in fibroblasts. The BI 1015550 effect alone was greater compared with MMF alone, a common SSc-treatment. In combination with MMF, BI 1015550 exhibited similar or greater effects on proliferation and expression of fibrosis markers, except on soluble ICAM-1. Antiproliferative and antifibrotic effects were also observed on normal fibroblasts. BI 1015550 reduced Col1 α 1 expression in normal human keratinocytes and TNF- α secretion from PBMCs, suppressed TNF- α and IL-6 secretion from human macrophages and attenuated type 1 and 2 IFN responses.

Conclusions:

BI 1015550 had significant antifibrotic and anti-inflammatory effects on cell types relevant to SSc in vitro, indicating that it could attenuate the underlying disease pathology.

Figure: Effects of BI 1015550 on the proliferation and expression of fibrosis markers in SSc patient fibroblasts



Fibroblasts were treated with 0.5 μ M BI 1015550, 5 μ M MMF or DMSO for VC. Results are given as means \pm SEM from 4 different donors.

p<0.05; *p<0.01; ****p<0.001; *****p<0.0001. bFGF, basic fibroblast growth factor; DMSO, dimethyl sulfoxide; ICAM-1, intercellular adhesion molecule-1; IGFBP3, insulin-like growth factor binding protein 3; IL-1 β , interleukin-1 β ; MMF, mycophenolate mofetil; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; PGE2, prostaglandin E2; SEM, standard error of the mean; SSc, systemic sclerosis; TGF- β , transforming growth factor- β ; TNF- α , tumour necrosis factor- α ; VC, vehicle control.

REFERENCES

- [1] Herrmann F, et al. *Front Pharmacol.* 2022; 13:838449
- [2] Richeldi L, et al. *N Engl J Med.* 2022; 386:2178–87

*previously presented at EULAR 2024; ‡presenting on behalf of the authors

Seltene Manifestation des SLE anhand von 3 Fallbeispielen

Melanie Huber¹, Ingo H. Tarner¹, Ulf Müller-Ladner¹

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

Methoden:

Fall 1: Ein 29-jähriger Patient mit undifferenzierter Kollagenose, initial Gonitis und Z.n. Lungeninfarkten bei Antiphospholipid-Antikörper-Syndrom (APS), ist in Remission und bis auf Phenprocoumon seit Jahren therapiefrei (Z.n. Hydroxychloroquin über 3 Jahre). Eine rezidivierende orthostatische Dysregulation, Belastungsdyspnoe mit Palpitationen und Cefalgien sind auf eine akute autoimmunhämolytische Anämie (AIHA) vom Wärmetyp (minimaler Hb 5,6 g/dl) zurückzuführen. Bei lebensbedrohlicher Manifestation erhält der Patient Methylprednisolon 250 mg i.v. über 5 Tage ohne anhaltende Wirkung auf die Anämie. Die Kriterien eines systemischen Lupus erythematoses (SLE) sind erfüllt (ANA gegen ds-DNA, Complementverbrauch, APS, AIHA).

Fall 2: Ein 20-jähriger Patient mit kutanem Lupus erythematoses und Transaminasenerhöhung unter Therapie mit Prednisolon/Hydroxychloroquin weist zunehmend Belastungsdyspnoe bei Anämie und Fieberschüben auf, im Verlauf dann Arthritis, Perikarditis, Lymphadenopathie und Nierenflare. Antiphospholipid-AK sind negativ bei starkem Complementverbrauch. Bei fehlendem Ansprechen der schweren hämolytischen Anämie (Transfusion von kumulativ 7 EKs) trotz Prednisolon bis 1000 mg/d erfolgt eine IVIG-Gabe mit nachfolgend akuten Lungeninfiltraten (DD akute Alveolitis bei SLE oder Infekt, DD transfusion-associated lung injury TRALI). Die Kriterien eines SLE sind erfüllt (ANA gegen dsDNA, Hautmanifestation, Fieber, Synovitis, Serositis, AIHA, Complementverbrauch). Neben einer Cyclophosphamidgabe erfolgt eine Umstellung von Prednisolon auf Dexamethason.

Fall 3: Ein 58-jähriger Patient entwickelt kurzfristig Lymphadenopathie, Raynaudsymptomatik, Perimyokarditis, Serositis, diffuse alveoläre Hämorrhagie, Lupusnephritis Klasse III und Aszites. Complementverbrauch und Anti-β2-GP-IgG sind nachweisbar. Ferner zeigt sich eine Leukopenie (2,3/nl) und eine therapierefraktäre AIHA (minimaler Hb 4,2 g/dl, kumulativ Transfusion von 13 EKs) trotz Therapie mit Methylprednisolon bis 1000 mg/d. Wegen zunehmender Leukopenie wird eine Cyclophosphamidtherapie abgebrochen.

Ergebnisse:

AIHA tritt sekundär bei lymphoproliferativen Erkrankungen, Infektionen, Immundefizienz und autoimmunen Erkrankungen (z.B. SLE) auf. Einige Untergruppen (z.B. AIHA vom Wärmetyp, atypische Form) weisen stark erniedrigte Hb-Spiegel mit erhöhter Transfusionsrate und Gesamtmortalität auf. Für eine schwere, therapierefraktäre AIHA, die kein Ansprechen auf Prednisolon 1 mg/kg KG innerhalb von 7 - 25 Tagen aufweist, besteht bislang keine evidenzbasierte Therapieleitlinie.

Schlussfolgerung:

In der Literatur wird Rituximab (RTX) bei AIHA als Zweitlinientherapie empfohlen. Beim SLE handelt es sich um einen off-label-use. Bei allen 3 Fällen wurde jedoch aufgrund der zugrundeliegenden Antikörper-vermittelten Zytolyse eine B-Zell-Hemmung mit RTX erfolgreich und mit rascher Wirkung zur Remissionsinduktion eingesetzt, so dass RTX als Rescue-Therapie bei SLE-AIHA zu empfehlen ist.

VK.22

JAK-Inhibitoren als Therapie bei Dermatomyositis mit Calcinosis cutis: eine Fallserie mit 5 Patientinnen.

Ilona Jandova¹, Markus Hufnagel², Jens Thiel^{1,3}, Nils Venhoff¹, Nora Bartholomä¹, Reinhard Voll¹

¹Uniklinik, Rheumatologie und klinische Immunologie, Freiburg

²Uniklinik, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Freiburg

³Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie, Graz

Einleitung:

Bei der dystrophischen Calcinosis cutis (CC) kommt es zu einer Ablagerung von Hydroxyapatit und Calciumphosphat-Kristallen in Dermis und Subkutis bei normalem Calcium und Phosphat-Serumspiegel. Diese gefürchtete Komplikation kommt vor allem bei Kollagenosen, wie der limitierten systemischen Sklerose (ca. 40%), der juvenilen (bis 70%) und der adulten Dermatomyositis (ca. 30%) vor (1).

Neben Lebensstiländerung (u.a. Rauchstopp, Kälteprophylaxe, Traumavermeidung) werden therapeutisch Warfarin, Ceftriaxon, Immunglobuline, Diltiazem, Bisphosphonate, Probenecid, und Aluminiumhydroxid eingesetzt. Chirurgisch kann die Exzision oder Curettage erfolgen.

JAK-Inhibitoren (JAKi) wurden bei juveniler und adulter Dermatomyositis (DM) in Kasuistiken und Fallserien als wirksam an Haut, Muskel und Lunge beschrieben. Nur vereinzelt wurde die Wirkung von JAKi auf die CC beschrieben.

Methoden:

Retrospektive monozentrische Fallserie mit insgesamt 5 Patientinnen (4x adulte DM, 1x juvenile DM) mit teilweise schwerer CC, die bei therapierefraktärem Krankheitsverlauf off-label mit JAKi behandelt wurden.

Ergebnisse:

Jede der 5 Patientinnen hatte eine DM nach ACR/EULAR-Klassifikationskriterien 2017 (2). Es konnte jeweils mind. ein assoziierter Autoantikörper nachgewiesen werden: MDA5, Mi2, PM-Scl, PCNA, bzw. NXP2-AK. Hautmanifestationen (n=4), Myositis (n=5) und pulmonale Beteiligung (n=2) waren die häufigsten Krankheitszeichen. 20% (1) Patientin hatte eine leichte, 40% (2) eine mittelschwere, und 40% (2) eine schwergradige CC. Vor Einleitung der JAKi-Therapie (Tofacitinib n=3, Baricitinib n=2) wurden bereits multiple immunsuppressive (u.a. Glukokortikoide, Myfortic, Methotrexat, Azathioprin, Tacrolimus, Rituximab, IVIG) und Calcium-gerichtete (u.a. Diltiazem, Bisphosphonate) Therapien

angewendet, welche allesamt ein unzureichendes Ansprechen gezeigt hatten. Zwischen Erstdiagnose und Beginn der JAKi-Therapie lagen durchschnittlich 10 Jahre ($SD \pm 6$ Jahre). Die JAKi-Therapie wurde im Durchschnitt über 4 Jahre ($SD \pm 1,5$ Jahre) durchgeführt. Zwei DM-Patientinnen mit Osteoporose erhielten eine begleitende Bisphosphonat-Therapie.

Bei allen Patientinnen zeigte sich ein gutes Ansprechen der Muskel- und Hautmanifestationen. Auch die Lungenbeteiligung (n=2) wurde lungenfunktionell und bildgebend deutlich besser. Hervorzuheben ist, dass es bei allen Patientinnen zu einer deutlichen Verbesserung der CC kam, was klinisch und bildgebend objektivierbar war.

Schlussfolgerung:

Bei PatientInnen mit DM stellt eine begleitende CC eine große therapeutische Herausforderung dar. Diese retrospektive Fallserie an 5 DM-Patientinnen zeigte eine gute Wirksamkeit und Sicherheit von JAKi auf die DM und die CC nach zuvor therapierefraktärem Verlauf. JAKi sind für die Therapie der DM nicht zugelassen. Es bedarf kontrollierter, randomisierter Studien zur ausführlicheren Untersuchung von JAKi zur Therapie der CC bei DM und anderen Kollagenosen.

Ein 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1-Hemmer zur Optimierung der Wirkung von Prednisolon bei Patienten mit Polymyalgia Rheumatica (PMR)

Frank Buttgereit¹, Andrea Everding², Ioana Andreica³, Herbert Kellner⁴, Florian Schuch⁵, Tonya K. Marmon⁶, Frank S. Czerwiec⁷, Ketan Desai⁸, David Katz⁷

¹Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

²Hamburger Rheuma Forschungszentrum II, Hamburg, Germany

³Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne, Germany

⁴Schwerpunktpraxis für Rheumatologie und Gastroenterologie und Ärztlicher Leiter, München, Germany

⁵Internistische Praxisgemeinschaft Rheumatologie Nephrologie, Erlangen, Germany

⁶Marmon Biostatistics, Seattle, United States

⁷Sparrow Pharmaceuticals, Portland, United States

⁸International Medical Consultants, Easton, United States

Einleitung:

Das Enzym 11 β -Hydroxysteroid-Dehydrogenase Typ 1 (HSD-1) moduliert gewebespezifisch die intrazelluläre Wirkung von Glucocorticoiden in Entzündungsgebieten, aber auch in Knochen, Leber, Fettgewebe, Gehirn, und anderen Geweben. SPI-62 ist ein effektiver HSD-1-Hemmer. Ziel dieser klinischen Studie war es herauszufinden, ob SPI-62 einige Nebenwirkungen von Prednisolon (PSL) reduzieren oder gar verhindern und gleichzeitig seine Wirksamkeit aufrechterhalten kann.

Methoden:

In die Studie eingeschlossen wurden insgesamt 40 Patienten mit einer gesicherten PMR, die PSL 10 mg/Tag einnahmen. Die Teilnehmer setzten die Behandlung mit PSL für 4 Wochen ohne Dosisreduktion fort. Sie erhielten zusätzlich für jeweils 2 Wochen täglich SPI-62 6 mg oder ein entsprechendes Placebo (PBO PSL 10). In den aufeinanderfolgenden Kohorten wurden während der SPI-62-Behandlung entweder PSL 10 mg (SPI PSL 10) oder 15 mg (SPI PSL 15) oder 20 mg (SPI PSL 20) angewandt. Ein PMR-Rezidiv, mittels entsprechender Kriterien durch den Prüfarzt festgestellt, zog die Entscheidung nach sich, die PSL-Dosis zu erhöhen. Die Studienteilnehmer füllten täglich numerische Bewertungsskalen (NRS) für Schmerz-, Steifheits- und Ermüdungs-Intensität und Schmerz-Chronizität, sowie den HAQ-Disability Index (HAQ-DI) zu bestimmten Visiten aus. Bei den Studienterminen wurden im Labor Entzündungsmarker, Knochenstoffwechselfparameter und Blutfette gemessen. Die Insulinresistenz (HOMA-IR) wurde aus den Nüchternwerten für Blutzucker und Insulin berechnet. Statistische Untersuchungen waren in dieser Proof-of-Concept Studie nicht geplant, aber es wurden deskriptive Statistiken berechnet. Die hepatische HSD-1-Hemmung wurde anhand des Verhältnisses (Tetrahydrocortisol + Allotetrahydrocortisol) / Tetrahydrocortison im Urin quantifiziert.

Ergebnisse:

SPI-62 erreichte eine hepatische HSD-1-Hemmung von $94,7 \pm 4,6\%$. Die PMR-Rezidive und die Ergebnisse der deskriptiven Statistik sind in der Tabelle dargestellt. SPI-62 schwächte bei der Gabe von PSL in Dosen von 10 oder 15 mg/Tag die therapeutische Kontrolle der PMR ab. Diese konnte jedoch durch die Gabe von 20 mg/Tag wiedererlangt werden. Gleichzeitig wurden unter dem SPI PSL 20-Regime erhebliche Verbesserungen bzgl. Glucocorticoid-induzierter Nebenwirkung auf die Knochenstoffwechselfparameter, Blutfette, und Blutzuckerkontrolle festgestellt werden.

Tabelle Deskriptive Statistik. MW = Mittelwert, SA = Standardabweichung, PINP = Prokollagen Typ I N-Propeptid, CTX = Kollagen Typ I C-Telopeptid, beta-cross-linked. C-Reaktives Protein (CRP) ist als Median (einschließlich zu Studienbeginn) und Median Absoluten Unterschied angegeben. Interleukin-6, Homöostatische Modellbewertung der Insulinresistenz (HOMA-IR), Cholesterin, und Triglyceride werden als Mittelwerte der kleinsten Quadrate und Standardfehler angegeben.

| | Veränderungen zum Ausgangswert | | | | | | | | | |
|---------------------------------|--------------------------------|------|------------|------|------------|-------|------------|-------|------------|-------|
| | Studienbeginn | | PBO PSL 10 | | SPI PSL 10 | | SPI PSL 15 | | SPI PSL 20 | |
| Teilnehmer | | | 38 | | 13 | | 12 | | 11 | |
| PMR-Rezidive | | | 0 | | 5 | | 0 | | 0 | |
| Parameter | MW | SA | MW | SA | MW | SA | MW | SA | MW | SA |
| Schmerzintensität | 2.76 | 2.02 | -0.15 | 1.00 | 2.18 | 2.09 | 2.54 | 2.91 | 0.27 | 0.79 |
| Steifheitsintensität | 2.47 | 2.20 | -0.24 | 1.10 | 1.73 | 2.45 | 1.25 | 2.05 | -0.18 | 0.98 |
| Ermüdungsintensität | 3.20 | 2.56 | -0.73 | 1.50 | 1.64 | 1.50 | 0.50 | 1.31 | -0.09 | 0.70 |
| Schmerzchronizität | 1.44 | 1.13 | -0.13 | 0.67 | 0.64 | 0.67 | 1.10 | 1.45 | -0.10 | 0.57 |
| HAQ-DI total | 0.68 | 0.61 | -0.16 | 0.33 | 0.33 | 0.46 | 0.37 | 0.67 | 0.05 | 0.17 |
| BSG (mm/h) | 9.75 | 6.16 | 2.41 | 7.39 | 12.91 | 16.82 | 5.43 | 8.55 | 1.73 | 3.72 |
| CRP (mg/L) | 3.18 | -- | 0 | 2.74 | 6 | 6.08 | 3.6 | 3.04 | 1 | 4.60 |
| Fibrinogen (g/L) | 3.69 | 0.72 | -0.52 | 0.81 | 0.92 | 0.94 | 1.89 | 1.07 | 0.36 | 1.61 |
| Interleukin 6 (ng/L) | 4.90 | 6.07 | -1.33 | 0.75 | 5.16 | 1.29 | 2.70 | 1.14 | -1.27 | 1.37 |
| Osteocalcin ($\mu\text{g/L}$) | 15.03 | 4.87 | -0.36 | 3.36 | 6.06 | 3.65 | 4.11 | 3.35 | 3.35 | 4.96 |
| PINP ($\mu\text{g/L}$) | 42.4 | 11.6 | -2.64 | 6.85 | 14.77 | 11.50 | 13.75 | 13.14 | 10.24 | 11.14 |
| CTX (ng/L) | 484 | 129 | 20.6 | 96.3 | -81.4 | 76.2 | -49.5 | 92.5 | -52.1 | 70.9 |
| HOMA-IR | 1.92 | 3.20 | 0.15 | 0.25 | -0.14 | 0.46 | -0.25 | 0.40 | -0.04 | 0.49 |
| Cholesterin (mmol/L) | 5.85 | 0.98 | -0.02 | 0.10 | -0.20 | 0.18 | -0.45 | 0.16 | -0.22 | 0.18 |
| Triglyceride (mmol/L) | 1.44 | 0.71 | -0.06 | 0.05 | -0.23 | 0.10 | -0.06 | 0.09 | -0.20 | 0.10 |

Schlussfolgerung:

Wir interpretieren die Ergebnisse so, dass bei Patienten mit PMR durch die Anwendung eines HSD-1-Hemmers das Verhältnis von Wirkungen und Nebenwirkungen einer Glucocorticoidtherapie verbessert werden kann.

Offenlegungserklärung:

FSC und DAK sind Mitarbeiter und Aktionäre von Sparrow Pharmaceuticals. FB, TKM, und KD sind Berater zu Sparrow Pharmaceuticals.

VK.24

Inflammation of the temporalis muscle and adjacent nerve tissue in giant cell arteritis: expanding the spectrum of inflammatory lesions

Nikolas Ruffer¹, Marie-Therese Holzer¹, Leona Kawelke², Hans-Hilmar Goebel², Denis Poddubnyy³, Udo Schneider⁴, Corinna Preuße², Martin Krusche¹, Werner Stenzel²

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, III. Medizinische Klinik und Poliklinik, Hamburg, Germany

²Charité Campus Mitte, Institut für Neuropathologie, Berlin, Germany

³Charité Campus Benjamin Franklin, Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie, Berlin, Germany

⁴Charité Campus Mitte, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

Einleitung:

Cranial giant cell arteritis (C-GCA) is associated with headache, scalp tenderness and jaw claudication. Localized symptoms of the temporomandibular region are thought to result from exercise-dependent ischaemia in the context of vascular inflammation^{1,2}. However, the potential inflammation of the temporalis muscle (TM) and adjacent nerve tissue received little attention. One magnetic resonance imaging study³ reported signs of TM inflammation in approximately 20% of patients but the histopathological features of these lesions have not been studied to the best of our knowledge.

Methoden:

Temporal artery biopsy (TAB) specimens with fragments of the TM from patients with biopsy-proven C-GCA (n = 8) fulfilling the 2022 ACR/EULAR classification criteria were assessed by conventional histology and immunohistochemistry in comparison with non-disease controls (n = 3). Clinical, laboratory and imaging features based on patient charts at the time of biopsy were retrospectively recorded.

Ergebnisse:

The majority (7/8) of temporal artery specimens showed inflammation of the TM and adjacent nerve fascicles that was characterized by prominent endomysial lymphomonocytic infiltrates, whereas controls showed no inflammatory lesions and no disruption of the local architecture. Association of C-GCA with sarcolemmal MHC class I (8/8) and MHC class II (3/8) upregulation indicates primary inflammation of the TM in most patients. α B-Crystallin positivity (7/8) highlights areas of pre-necrotic myofibers in the TM. The presence of endomysial fibrosis, signs of atrophy and variations of muscle

fibre size suggests a rather longstanding and potentially subclinical process of myoinflammation and tissue damage.

Schlussfolgerung:

Our results expand the spectrum of inflammatory lesions known to be associated with C-GCA. Specifically, inflammatory infiltration of the TM and nerve structures could contribute to localized symptoms of the temporomandibular region and should be included in concepts of pathophysiology.

Quellenangaben:

- 1 Peral-Cagigal B, Perez-Villar A, Redondo-Gonzalez LM, et al. Temporal headache and jaw claudication may be the key for the diagnosis of giant cell arteritis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2018;23(3):e290-e4.
- 2 Smetana GW, Shmerling RH. Does this patient have temporal arteritis? *JAMA* 2002;287(1):92-101.
- 3 Veldhoen S, Klink T, Geiger J, et al. MRI displays involvement of the temporalis muscle and the deep temporal artery in patients with giant cell arteritis. *Eur Radiol* 2014;24(11):2971-9.

Offenlegungserklärung:

Nikolas Ruffer: research funding by “Arbeitsgemeinschaft Junge Rheumatologie – rheumadocs”, part of the German Society for Rheumatology e.V. (DGRh), Marie-Therese Holzer: research funding by “Arbeitsgemeinschaft Junge Rheumatologie – rheumadocs”, part of the German Society for Rheumatology e.V. (DGRh), Leona Kawelke: None declared, Hans-Hilmar Goebel: None declared, Denis Poddubnyy AbbVie, Canon, DKSH, Eli Lilly, Janssen, MSD, Medscape, Novartis, Peervoice, Pfizer, and UCB, AbbVie, Biocad, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Janssen, Moonlake, Novartis, Pfizer, and UCB, AbbVie, Eli Lilly, MSD, Novartis, and Pfizer, Udo Schneider GSK (payment for presentation), Boehringer Ingelheim (payment for presentation), Vifor (payment for presentation), Corinna Preuße Alexion, Martin Krusche Novartis, Abbvie, Lilly, Galapagos, Pfizer, Medac, Novartis, Roche, Abbvie, Lilly, Galapagos, Pfizer, Medac, Werner Stenzel Argenex, Alexion, GSK.

Indikation und Deeskalation von anti-IL1-wirksamen Medikamenten bei Morbus Still des Erwachsenen (adult-onset Still's disease [AOSD])

Christoph Kauf¹, Melanie Kihm^{1,2}, Dorothee Kaudewitz¹, Hanns-Martin Lorenz¹, Norbert Blank¹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, Germany

²ATOS Klinik, Zentrum für Rheumatologie, Heidelberg, Germany

Einleitung:

Der Morbus Still des Erwachsenen (AOSD) ist eine autoinflammatorische Erkrankung (AID). AOSD-Schübe sind durch eine exzessive Produktion von IL-1 β charakterisiert. Die Biologic Disease-modifying Antirheumatic Drugs (bDMARDs) Anakinra (AKN) und Canakinumab (CAN) sind für die Therapie zugelassen¹.

Methoden:

In dieser monozentrischen retrospektiven Analyse am Universitätsklinikum Heidelberg (UKHD) wurden 156 Patienten mit AOSD untersucht. Es wurden Yamaguchi-Kriterien, Rau-Pouchot-Kriterien, Biomarker und patientenorientierte Parameter ausgewertet. Es wurde untersucht, wann eine anti-IL1-Therapie begonnen wurde, wie lange die Therapie durchgeführt und wann eine Therapie beendet wurde.

Ergebnisse:

Das Alter bei AOSD Erstmanifestation lag bei 33,46 J, das Alter am Ende der Beobachtung bei 47,64 J, 47% der Patienten waren männlich. Es wurden 82/156 AOSD mit AKN behandelt. Am Ende der Beobachtung erhielten 27/82 Patienten AKN ≥ 100 mg/d, 13/82 eine reduzierte Erhaltungsdosis (< 100 mg/d), 5/82 wurden auf CAN umgestellt, 30/82 waren in einer medikamenten-freien Remission, 5/82 sind verstorben und 2/82 waren ohne Nachbeobachtung. Bei der letzten Visite wurde reduzierte Erhaltungsdosis von AKN 100mg alle 2 Tage bei 7/13, AKN 100mg alle 3 Tage bei 3/13 und AKN 100mg alle 7 Tage bei 3/13 injiziert. Bei 19/30 Patienten wurde AKN ausgeschlichen, bei 11/30 wurde AKN abgesetzt.

In den Jahren 2000-2010 (n=18) betrug die mediane Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnose 101 Tage, und zwischen Symptombeginn und Beginn AKN 886 Tage. In den Jahren 2011-2023 (n=52) betrug die mediane Zeit zwischen Symptombeginn und Diagnose 68 Tage, und zwischen Symptombeginn und Beginn AKN 97 Tage (p<0.00001).

Schlussfolgerung:

Bei 82 von 156 Patienten mit AOSD wurde eine Therapie mit AKN durchgeführt.

Eine Dauertherapie mit AKN wurde bei 27/70 Pat durchgeführt, eine reduzierte AKN Dosis bei 13/70 Pat und bei 30/70 Pat wurde AKN in Remission beendet.

Im Zeitraum 2011-2023 wird eine Therapie mit AKN signifikant früher gegenüber 2000-2010 begonnen.

Ob der frühe Therapiebeginn von AKN zu einer höheren Rate an AOSD Remissionen führt wird gegenwärtig untersucht.

Quellenangaben:

1 Vordenbäumen, S., Feist, E., Rech, J. et al. DGRh-S2e-Leitlinie. Z Rheumatol 81 (Suppl 1), 1–20 (2022). <https://doi.org/10.1007/s00393-022-01276-4>

Offenlegungserklärung:

Norbert Blank hat Unterstützung von SOBI und Novartis erhalten.

VK.26

Effect of Benralizumab versus Mepolizumab on Reduction in Oral Glucocorticoid Use in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis

Bernhard Hellmich¹, Michael Wechsler², Peter Merkel³, Parameswaran Nair⁴, Arnaud Bourdin⁵, David R. Jayne⁶, Florence Roufosse⁷, Lena Börjesson⁸, Ying Fan⁹, Emmanuelle Maho¹⁰, Andrew Menzies-Gow¹⁰, Sofia Necander⁸, Anat Shavit¹⁰

¹Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie, Pneumologie, Nephrologie und Diabetologie, Medius Kliniken, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen, Kirchheim unter Teck, Germany

²National Jewish Health, Denver, United States

³University of Pennsylvania, Philadelphia, United States

⁴McMaster University, Hamilton, Canada

⁵University of Montpellier, Montpellier, France

⁶University of Cambridge, Cambridge, Vereinigtes Königreich

⁷Hôpital Erasme, Brussels, Belgium

⁸AstraZeneca, Gothenburg, Sweden

⁹AstraZeneca, Gaithersburg, United States

¹⁰AstraZeneca, Cambridge, Vereinigtes Königreich

Einleitung:

Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) is characterised by asthma, hypereosinophilia, and necrotising vasculitis. Oral glucocorticoids (OGCs) and other immunosuppressive agents remain the cornerstone of treatment but are associated with adverse events, and high relapse rates during tapering of OGCs. Although mepolizumab is approved and used for EGPA, benralizumab may provide another treatment option that facilitates OGC sparing, while reducing disease burden.

Methoden:

MANDARA was a Phase 3, randomised, double-blind, 52-week, non-inferiority, head-to-head study (NCT04157348) evaluating the efficacy and safety of benralizumab 1x30 mg versus mepolizumab 3x100 mg subcutaneously Q4W, in adults with relapsing/refractory EGPA requiring ≥ 7.5 mg/day OGC (prednisolone/prednisone) \pm immunosuppressive therapy. Investigators were encouraged to taper OGCs for patients with no active EGPA symptoms (BVAS=0), according to standard practice and clinical judgement. Sustained reduction in OGC use was defined as achieving either 100% or $\geq 50\%$ OGC reduction by Week 40 and maintaining reduction through to Week 52.

Ergebnisse:

140 patients were randomised 1:1 to benralizumab (n=70) or mepolizumab (n=70); mean (SD) age was 52.3 (14.1) years and 60.0% were women. During Weeks 48–52, 41.4% of benralizumab- versus 25.8% mepolizumab-treated patients achieved complete OGC withdrawal (difference: 15.69, 95% CI: 0.67, 30.71; p=0.0406; Wechsler et al. N Engl J Med. 2024;390:911–921). More benralizumab- than mepolizumab-treated patients had sustained 100% reduction in OGC use (24.3% vs 10.0%; HR: 2.97 [95% CI: 1.26, 7.77]). Benralizumab- and mepolizumab-treated patients were able to taper off OGC regardless of antineutrophilic cytoplasmic antibody (ANCA)-status (benralizumab: 44.4% ANCA-positive vs 40.4% ANCA-negative; mepolizumab: 27.3% ANCA-positive vs 25.0% ANCA-negative) and immunosuppressive therapy (benralizumab: 38.5% with vs 43.2% without; mepolizumab: 29.2% with vs 23.9% without immunosuppressive use). A similar proportion of patients in both groups achieved sustained $\geq 50\%$ reduction in OGC use (77.1% vs 70.0% in benralizumab vs mepolizumab groups; HR: 1.17 [95% CI: 0.79, 1.74]). Benralizumab-treated patients tapered OGCs faster than mepolizumab-treated patients and maintained reduction in dose through to Week 52.

Schlussfolgerung:

Treatment with benralizumab or mepolizumab facilitated reduction in OGC use in patients with EGPA. Compared with mepolizumab-treated patients, benralizumab-treated patients tapered OGCs faster and were more likely to fully eliminate use of OGC.

Offenlegungserklärung:

BH received speaker fees and/or consultancies from AbbVie, Amgen, AstraZeneca, BMS, Boehringer Ingelheim, Chugai, GlaxoSmithKline, InflaRx, Janssen, MSD, Pfizer, Novartis, Phadia, Roche, and Vifor Pharma. **MEW** reports receiving consulting fees from Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cohero Health, Equillium, Genentech, GlaxoSmithKline, Novartis, Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi/Genzyme, Sentien Biotechnologies, and Teva. **PAM** reports receiving consulting fees and research support from AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, InflaRx, and Takeda; consulting fees only from argenx, Cabaletta, CSL Behring, Dynacure, HiBio, Janssen, Novartis, NS Pharma, Regeneron Pharmaceuticals, and Visterra; research support only from Eicos, Electra, Forbius, Genentech/Roche, Neutrolis, and Sanofi/Genzyme; has consulting and stock options in Kyverna, Q32, and Sparrow; and receives royalties from UpToDate. **PN** reports that his institution received grant support from AstraZeneca, Cyclomedica, Equillium, Foresee, Genentech, Sanofi and Teva; he has also received honoraria from Arrowhead, AstraZeneca, CSL Behring, GlaxoSmithKline and Sanofi. **AB** reports receiving consultancy fees and speaker fees from Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Chiesi, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi Regeneron, and research grants from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, and GlaxoSmithKline. **DRWJ** reports receiving speaker fees and/or consultancies from Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, ChemoCentryx, Chugai, GlaxoSmithKline, Novartis, Roche, Takeda, and Vifor Pharma. **FR** reports receiving consulting fees from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, Merck, and Menarini, and royalties from UpToDate. **LBS, YF, EM, AM-G, SN, and AS** are employees of AstraZeneca and may own stock/stock options.

VK.27

Risk of cardiac and vascular morbidity in ANCA-associated vasculitis (AAV): a large-scale propensity-matched global retrospective cohort study

Sebastian Klapa^{1,2}, Henry Nording³, Marlene Ludwig⁴, Andreas Koch², Sabrina Arnold¹, Antje Müller¹, Khalaf Kridin^{5,6}, Anja Staehle¹, Ralf Ludwig⁷, Peter Lamprecht¹

¹University of Lübeck, Rheumatology and Clinical Immunology, Lübeck, Germany

²Christian-Albrechts-University Kiel, Institute of Experimental Medizin, German Naval Medical Institute, Kronshagen, Germany

³University of Lübeck, Cardioimmunology research group, Lübeck, Germany

⁴Independent Researcher, Groß Grönau, Germany

⁵Bar-Ilan University, Azrieli Faculty of Medicine, Safed, Israel

⁶Galilee Medical Center, Unit of Dermatology and Skin Research Laboratory, Nahariya, Israel

⁷University of Lübeck, Lübeck Institute of Experimental Dermatology, Lübeck, Germany

Einleitung:

Following diagnosis, the main causes of death in ANCA-associated vasculitis (AAV) are active vasculitis and infections during the first year and cardiovascular disease, malignancies and infections during subsequent years. Population-based database and cohort analyses suggest an increased risk for major adverse cardiovascular events (MACE) in AAV.

This study aimed to determine the risk of death and cardiovascular outcomes in AAV using a large global electronic health record database for biomedical and clinic research (TriNetX).

Data samples from an electronic health records database of the US-based TriNetX network were analysed. Patients (aged ≥ 18 years) with the diagnostic codes of granulomatosis with polyangiitis (GPA) or microscopic polyangiitis (MPA) and patients without vasculitis as matched control cohort (1:1) were included. Propensity score matching for demographic variables and cardiovascular and metabolic comorbidities was performed to optimize between-group comparability. Hazard ratios (HR) were calculated by univariate Cox regression after analysis of the matched cohort by the Kaplan-Meier method.

Ergebnisse:

In total, 27,097 AAV patients were included (GPA, n = 21,190; MPA, n = 5,907). The unadjusted and adjusted relative risk (RR) of mortality was increased in GPA (RR 17.87%) and MPA (RR 25.85%) compared to matched controls (GPA: HR:3.010 P<0.0001, MPA: HR:3.007, P<0.0001). The risks of all screened cardiovascular events were increased in GPA and MPA compared to matched controls (P<0.0001) and did not differ when adjusted according to gender, disease duration and age. Especially the risk for thromboembolic events was increased compared to matched controls (deep vein

thrombosis: GPA HR:2.819, MPA HR:3.334; pulmonary embolism: GPA HR:3.009, MPA HR:2.997). MPA patients had a higher risk for MACE compared to GPA (MPA vs. GPA: 24.38% vs. 23.76%, HR:1.160 P=0.0023) and peripheral arterial disease (MPA vs. GPA:21.38% vs. 21.17%, HR:1.165 P=0.0018).

Schlussfolgerung:

In AAV, the risks of death and cardiovascular events were increased. Compared to GPA, MPA was associated with an increased risk for MACE and peripheral arterial disease.

Vorläufige Daten zur Prävalenz von primärem Sjögren Syndrom bei prämenopausalen Frauen mit vaginaler Trockenheit (DryScreen Studie)

Anna Charlotte Müller-Vahl¹, Nadine Zehrfeld¹, Malin Abelmann², Sabrina Benz³, Torsten Witte¹, Rüdiger Klapdor⁴, Diana Ernst¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Germany

²Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Kardiologie und Angiologie, Hannover, Germany

³Universität Mannheim, Fakultät der Sozialwissenschaft, Mannheim, Germany

⁴Albertinen Krankenhaus, Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Hamburg, Germany

Einleitung:

Das primäre Sjögren-Syndrom (pSS) ist eine Kollagenose, die durch Sicca-Symptome aufgrund von lymphozytärer Infiltration der Tränen- und Speicheldrüsen gekennzeichnet ist. Ungefähr 70% der Frauen mit pSS leiden zudem an vaginaler Trockenheit¹. Umgekehrt gibt es bislang keine Daten, bei wie vielen Frauen mit vaginaler Trockenheit ein pSS zugrunde liegt.

Ziel unserer Studie ist, die Prävalenz von pSS bei prämenopausalen Frauen mit vaginaler Trockenheit zu bestimmen und klinische Unterschiede zwischen Patientinnen mit und ohne pSS aufzuzeigen.

Methoden:

Die multizentrische prospektive Studie zur Prävalenz des pSS bei vaginaler Trockenheit wird seit 02/23 in 4 kooperierenden gynäkologischen Praxen im Rahmen der Vorsorgeuntersuchung durchgeführt. Prämenopausale Frauen ohne bekannte rheumatische Erkrankungen werden hinsichtlich vaginaler Trockenheit gescreent. Die vaginale Sicca-Symptomatik wird via Vaginal Health Index (VHI) bestimmt.

Patientinnen mit Auffälligkeiten werden zur rheumatologischen Basisuntersuchung weitergeleitet und erhalten einen Saxon-/Schirmer-Test, eine Speicheldrüsen-Sonographie (OMERACT-Score), eine Blutabnahme zur rheumatologisch-labormedizinischen Basisdiagnostik, sowie standardisierte Fragebögen einschließlich des Female Sexual Function Index (FSFI). Wir präsentieren hier vorläufige Ergebnisse.

Ergebnisse:

Bisher konnten 6885 Frauen (ØAlter=34,3 Jahre) eingeschlossen werden (Stand:18.03.2024). Davon fielen 55 (0,8%) Frauen (ØAlter=34,1 Jahre) mit vaginaler Trockenheit auf. Bislang wurden davon 26 (47,3%) rheumatologisch untersucht.

Bei einer Patientin (4,3%) konnte die Diagnose pSS durch objektive Xerostomie, grenzwertige Xerophthalmie, hochpositiven ANA (1:5120) und eine erhöhte Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, auf Grundlage einer Expertenmeinung bestätigt werden. Der Befund der Lippenspeicheldrüsenbiopsie steht noch aus. Der ESSDAI lag initial bei null, der ESSPRI bei drei. Eine bis dahin unbekannte aktive, am ehesten assoziierte Autoimmunhepatitis wurde diagnostiziert. Der FSFI und der VHI ergaben keine Hinweise auf sexuelle Funktionsstörungen und Vulvovaginalatrophie.

Bei 9/23 Patientinnen (39,1%) besteht ein Verdacht auf pSS², weiterführende Untersuchungen stehen aus. Bei 13/23 (56,5%) konnte ein pSS ausgeschlossen werden. 17/26 Frauen (65,4%) hatten Arthralgien, 8/25 (32%) eine objektivierbare Xerostomie, bei 13/20 (65%) wurde ein erhöhter ANA-Titer ($\geq 1:160$) festgestellt. Im FSFI berichteten 15/21 (71,4%) über sexuelle Funktionsstörungen.

Schlussfolgerung:

Symptome vaginaler Trockenheit scheinen bei prämenopausalen Frauen selten. In unserer Kohorte besteht bei knapp 40% der prämenopausalen Frauen mit vaginaler Trockenheit ein Verdacht auf pSS bzw. differentialdiagnostisch auf eine undifferenzierte Kollagenose. Bei einer Patientin wurde ein pSS bestätigt. Nach bisheriger Zusammenschau unserer Daten ist eine rheumatologische Untersuchung bei prämenopausalen Frauen mit gynäkologisch-bestätigter vaginaler Sicca-Symptomatik sinnvoll.

Quellenangaben:

1 Minopoulou I, Pyrgidis N, Tishukov M, Sokolakis I, Baniotopoulos P, Kefas A, Doumas M, Hatzichristodoulou G, Dimitroulas T. Sexual dysfunction in women with systemic autoimmune rheumatic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2023 Mar 1;62(3):1021-1030. doi: 10.1093/rheumatology/keac457. PMID: 35951753

2 Übersicht Patientinnen mit Verdacht auf pSS

| | SSA/Ro | ANA | CRP | BSG | Xerostomie | Xerophthalmie | Sialadenitis | Raynaud | Arthralgien | Myalgien | Morgensteifigkeit | Parästhesien | Fatigue | Sexuelle Dysfunktion |
|---|--------|-----|-----|-----|------------|---------------|--------------|---------|-------------|----------|-------------------|--------------|---------|----------------------|
| 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| 3 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| 6 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| 7 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 8 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| 9 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |

SSA/Ro: Nachweis von Autoantikörpern: SSA-Ak (Anti-Ro), ANA: ANA-Titer $\geq 1:160$, Sialadenitis: Lippenspeicheldrüsenbiopsie ≥ 3 nach Chisholm und Mason, Morgensteifigkeit: Morgensteifigkeit ≥ 30 min, Sexuelle Dysfunktion: FSFI $\leq 26,5$.

Offenlegungserklärung:

Anna Charlotte Müller-Vahl: Keine

Nadine Zehrfeld: erhielt Forschungszuschüsse von Novartis und finanzielle Unterstützung für Konferenzteilnahmen von Abbvie.

Malin Abelmann: Keine

Sabrina Benz: Keine

Torsten Witte: erhielt Honorare für Vorträge von Abbvie, BMS, Chugai, Galapagos, Janssen, Lilly, Pfizer, UCB und Roche, Torsten Witte wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen der Exzellenzstrategie - EXC 2155 - Projektnummer 390874280 gefördert.

Rüdiger Klapdor: Keine

Diana Ernst: erhielt Vortragshonorare von Abbvie, Amgen, BMS, Chugai, Cilag-Janssen, Galapagos, GSK, Medac, Lilly, Pfizer, Novartis und Roche, Diana Ernst war Mitglied in Beratungsgremien für Abbvie, Galapagos, Amgen und Novartis, Diana Ernst erhielt Forschungszuschüsse von Novartis und Abbvie.

Complete Remission in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (EGPA) in the MANDARA Trial of Benralizumab vs Mepolizumab

Michael Wechsler¹, Nancy Agmon-Levin², David R. Jayne³, Christian Pagnoux⁴, Ulrich Specks⁵, Lena Börjesson⁶, Emmanuelle Maho⁷, Sofia Necander⁶, Anat Shavit⁷, Claire Walton⁷, Peter Merkel⁸

¹National Jewish Health, Denver, United States

²Sheba Medical Center, Ramat Gan, Israel

³University of Cambridge, Cambridge, Vereinigtes Königreich

⁴Mount Sinai Hospital, Division of Rheumatology, Toronto, Canada

⁵Mayo Clinic, Rochester, United States

⁶AstraZeneca, Gothenburg, Sweden

⁷AstraZeneca, Cambridge, Vereinigtes Königreich

⁸University of Pennsylvania, Philadelphia, United States

Einleitung:

In patients with EGPA there is a need to minimise long-term use of oral glucocorticoids (OGCs) to avoid associated adverse outcomes, while sustaining remission and avoiding relapse. MANDARA was a Phase 3, randomised, double-blind, parallel-group, multicentre study (NCT04157348) of benralizumab 1x30 mg versus mepolizumab 3x100 mg subcutaneously Q4W in patients with relapsing/refractory EGPA receiving standard of care. Non-inferiority was demonstrated for remission (Birmingham Vasculitis Activity Score [BVAS]=0 and OGC ≤4 mg/day), at both Weeks 36 and 48 (primary endpoint).

Methoden:

Post-hoc analyses of MANDARA assessed the proportion of patients achieving a more stringent definition of complete remission: BVAS=0 and OGC dose=0 mg/day at both Weeks 36 and 48, and being relapse-free. Remission was considered sustained if criteria were first met by Week 40 and maintained until the end of the 52-week double-blind period. Investigators were encouraged to taper OGCs for patients who reached BVAS=0, according to standard practice and clinical judgement.

Ergebnisse:

140 patients received benralizumab (n=70) or mepolizumab (n=70). Adjusted rates of remission at both Weeks 36 and 48 were 59.2% with benralizumab versus 56.5% with mepolizumab (difference: 2.71 [95% CI: -12.54, 17.96]; p=0.7278; Wechsler et al. N Engl J Med. 2024;390:911–921). Adjusted rates of complete remission at both Weeks 36 and 48 were 23.5% versus 11.1% (difference: 12.47

[95% CI: 0.46, 24.48]; p=0.0418) in the benralizumab and mepolizumab groups, respectively. Sustained remission was achieved by 60.0% and 55.7% patients (HR: 1.30 [95% CI: 0.84, 2.04]; p=0.5874) in the benralizumab and mepolizumab groups; and sustained complete remission was achieved by 24.3% and 14.3% patients (HR: 2.10 [95% CI: 0.97, 4.84]; p=0.1228), respectively.

Schlussfolgerung:

Patients with EGPA receiving benralizumab and mepolizumab achieve similar remission rates when using a definition of OGC ≤ 4 mg/day, and numerically higher rates for benralizumab versus mepolizumab using the more stringent definition of complete remission that included OGC=0 mg/day and being relapse-free. These data highlight the possibility of achieving sustained treatment goals for patients with EGPA receiving anti-IL-5/R α therapy that include full tapering of OGCs and avoiding relapses.

Offenlegungserklärung:

MEW reports receiving consulting fees from Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Cohero Health, Equillium, Genentech, GlaxoSmithKline, Novartis, Regeneron Pharmaceuticals, Sanofi/Genzyme, Sentien Biotechnologies, and Teva. **NA-L** reports no conflicts of interest. **DRWJ** reports receiving speaker fees and/or consultancies from Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Boehringer Ingelheim, ChemoCentryx, Chugai, GlaxoSmithKline, Novartis, Roche, Takeda, and Vifor Pharma. **CP** reports receiving consulting and speaker fees from GlaxoSmithKline, Otsuka, Pfizer, and Roche; grants and personal speakers or advisory board fees from Roche; served on advisory board from AstraZeneca, GlaxoSmithKline, and Otsuka; and received educational grants from GlaxoSmithKline, Otsuka, and Pfizer. **US** reports receiving consulting fees from Amgen, argenx, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, and CSL Vifor, and research grants from AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Genentech, GlaxoSmithKline, NorthStar Radioisotopes, and Syneos. **PAM** reports receiving consulting fees and research support from AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, GlaxoSmithKline, InflaRx, and Takeda; consulting fees only from argenx, Cabaletta, CSL Behring, Dynacure, HiBio, Janssen, Novartis, NS Pharma, Regeneron Pharmaceuticals, and Visterra; research support only from Eicos, Electra, Forbius, Genentech/Roche, Neutrolis, and Sanofi/Genzyme; has consulting and stock options in Kyverna, Q32, and Sparrow; and receives royalties from UpToDate. **LBS, EM, SN, AS** and **CW** are employees of AstraZeneca and may own stock/stock options.

VK.30

Deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: patient-reported outcomes in a phase-2 trial

Marta Mosca¹, Laurent Arnaud², Anca Askanase³, Coburn Hobar⁴, Brandon Becker⁴, Shalabh Singhal⁴, Subhashis Banerjee⁴, Samantha Pomponi⁴, Jiyeon Choi⁴, Adrian Coles⁴, Vibeke Strand⁵

¹Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa, Pisa, Italy

²Department of Rheumatology, National Reference Center for Autoimmune Diseases (RESO), University Hospitals of Strasbourg, Strasbourg, France

³Division of Rheumatology, Columbia University Irving Medical Center, New York, United States

⁴Bristol Myers Squibb, Princeton, United States

⁵Division of Immunology and Rheumatology, Stanford University, Palo Alto, United States

Introduction:

Deucravacitinib is a first-in-class, oral, selective, allosteric TYK2 inhibitor approved in multiple countries for treatment of adults with plaque psoriasis. In the 48-week, randomized controlled phase-2 PAISLEY trial in patients with active systemic lupus erythematosus (SLE), a greater proportion of patients receiving deucravacitinib achieved SLE Responder Index-4 (SRI[4]) responses at Weeks 32 and 48 vs placebo. This analysis assessed the effect of deucravacitinib on patient-reported outcomes in SLE patients.

Methods:

Patients (N=363) were randomized 1:1:1:1 to placebo (n=90) or deucravacitinib 3 mg twice daily (BID) (n=91), 6 mg BID (n=93), or 12 mg once daily (QD) (n=89). Patients assessed pain levels on a numeric rating scale (NRS) and completed the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) Fatigue 7a Short Form and 36-Item Short Form Survey (SF-36). Patient-reported assessments were recorded on day 1 regardless of the assessment time relative to the first dose of the study drug. Missing data were imputed using control-based pattern methodology. Results were descriptive.

Results:

Baseline characteristics were comparable across groups (**Table 1**). At week 48, greater mean changes from day 1 in pain and fatigue were reported in those receiving deucravacitinib vs placebo. Achievement of minimal clinically important differences (MCIDs) of -1 and -4 for pain and fatigue, respectively, was observed with all doses of deucravacitinib; with placebo, achievement was observed for pain only (**Figure**). Patients treated with deucravacitinib reported greater achievement of changes

associated with MCID for pain (–1), fatigue (–4), and SF-36 mental component summary (MCS) and physical component summary (PCS) (–2.5) than patients receiving placebo (**Table 2**). Mean scores (standard deviation) at week 48 numerically improved with deucravacitinib 3 mg BID, 6 mg BID, and 12 mg QD vs placebo, respectively: Pain NRS: 3.6 (2.7), 3.7 (2.6), 3.6 (2.8), and 4.7 (2.7); PROMIS Fatigue: 52.4 (10.2), 52.6 (10.0), 51.9 (10.6), and 54.4 (10.9); SF-36 PCS: 44.7 (10.0), 44.6 (9.3), 45.1 (11.0), and 41.5 (10.5); SF-36 MCS: 46.7 (12.6), 46.3 (13.1), 47.3 (12.6), and 45.2 (12.9).

Conclusion:

SLE patients receiving deucravacitinib reported improvements in pain and fatigue as well as health-related quality of life at week 48 vs patients receiving placebo.

| Characteristic | Placebo n = 90 | Deucravacitinib 3 mg BID n = 91 | Deucravacitinib 6 mg BID n = 93 | Deucravacitinib 12 mg QD n = 89 |
|---|-------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Age, mean, years | 40.1 | 40.2 | 40.9 | 39.0 |
| BMI, mean, kg/m ² | 27.5 | 26.5 | 26.1 | 27.1 |
| Sex, female, n (%) | 80 (88.9) | 85 (93.4) | 88 (94.6) | 81 (91.0) |
| Race, White, n (%) | 60 (66.7) | 62 (68.1) | 55 (59.1) | 57 (64.0) |
| Use of GC, antimalarials, and immunosuppressants, n (%) | | | | |
| GC | 74 (82.2) | 74 (81.3) | 73 (78.5) | 71 (79.8) |
| Prednisone ≥10 mg/day or equivalent | 47 (52.2) | 45 (49.5) | 46 (49.5) | 43 (48.3) |
| Antimalarial | 75 (83.3) | 81 (89.0) | 84 (90.3) | 75 (84.3) |
| Immunosuppressant | 46 (51.1) | 53 (58.2) | 43 (46.2) | 46 (51.7) |
| Antimalarial, immunosuppressant, and GC | 26 (28.9) | 38 (41.8) | 26 (28.0) | 27 (30.3) |
| SLEDAI-2K score, mean (SD) | 10.8 (3.1) | 11.1 (3.2) | 10.8 (3.2) | 10.7 (3.0) |
| Overall BILAG-2004 index, ≥1 A, n (%) | 51 (56.7) | 51 (56.0) | 44 (47.3) | 51 (57.3) |
| PGA score, mean (SD) | 1.82 (0.4) | 1.80 (0.3) | 1.84 (0.4) | 1.86 (0.4) |
| CLASI-A score, mean (SD) | 8.0 (5.1) | 8.6 (7.6) | 8.2 (6.5) | 8.4 (5.8) |
| Active joint count* mean (SD) | 9.2 (6.0) | 8.6 (4.8) | 8.8 (6.1) | 9.4 (5.7) |
| Pain NRS score, mean (SD) | 6.0 (2.3) | 5.8 (2.4) | 6.0 (2.0) | 5.8 (2.4) |
| PROMIS Fatigue 7a T-score, mean (SD) | 57.8 (8.4) | 58.4 (8.5) | 58.5 (7.9) | 59.2 (7.5) |
| SF-36 PCS score, mean (SD) | 36.5 (10.1) | 38.8 (8.5) | 36.8 (9.5) | 36.6 (8.6) |
| SF-36 MCS score, mean (SD) | 43.7 (9.8) | 43.7 (12.0) | 43.0 (12.0) | 42.7 (10.1) |

*Joints with tenderness and swelling

BID, twice daily; BILAG-2004, British Isles Lupus Assessment Group 2004; BMI, body mass index; CLASI, Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; GC, glucocorticoid; MCS, mental component summary; NRS, numerical rating scale; PCS, physical component summary; PGA, Physician Global Assessment; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; QD, once daily; SD, standard deviation; SF-36, 36-item Short Form Health Survey; SLEDAI-2K, Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index 2000.

Table 1. Demographics and baseline disease activity

Table 2. Patients reporting clinically meaningful responses in pain and fatigue at week 48

| Assessment | Placebo, n (%) | Deucravacitinib 3 mg BID, n (%) | Deucravacitinib 6 mg BID, n (%) | Deucravacitinib 12 mg QD, n (%) |
|-------------------------------------|----------------|---------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Pain NRS score ^a | 30 (33.3) | 47 (51.6) | 41 (44.1) | 34 (38.2) |
| PROMIS Fatigue T-score ^b | 20 (22.2) | 33 (36.3) | 34 (36.6) | 32 (36.0) |
| SF-36 PCS score ^c | 26 (28.9) | 36 (39.6) | 45 (48.4) | 35 (39.3) |
| SF-36 MCS score ^c | 25 (27.8) | 33 (36.3) | 27 (29.0) | 29 (32.6) |

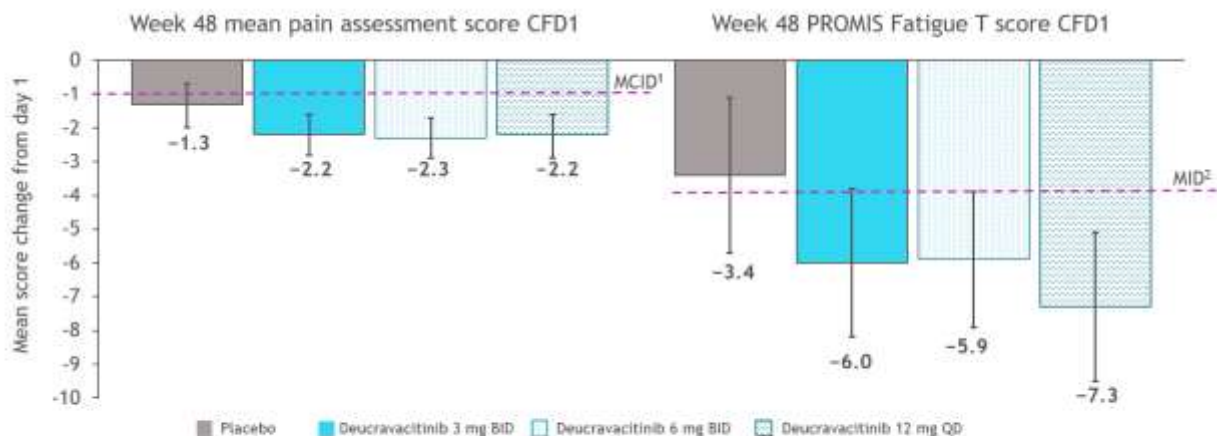
^aPatients achieving 1-point improvement.

^bPatients achieving 4-point improvement.

^cPatients achieving 2.5-point improvement; scores range from 0–50.

BID, twice daily; MCS, mental component summary; NRS, numeric rating scale; PCS, physical component summary; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; QD, once daily; SF-36, 36-item Short Form Health Survey.

Figure. Mean changes from day 1^a on the pain NRS and in PROMIS Fatigue T score at week 48



^aDay 1 includes all patient-reported assessments recorded on day 1 regardless of the assessment time relative to the first dose of study medication.

1. Salaffi F, et al. *Eur J Pain* 2004;8:283-291; 2. Cella D, et al. *J Rheumatol* 2005;32:811-819.

BID, twice daily; CFD1, change from day 1; MCID, minimal clinically important difference; MID, minimally important difference; NRS, numeric rating scale; PROMIS, Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; QD, once daily.

Disclosure Statement:

- **MM:** Consultant: AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, GSK, Lilly, Otsuka, and UCB
- **LA:** Consultant: AbbVie, Alexion, Alpine, Amgen, AstraZeneca, Biogen, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Grifols, GSK, Janssen, Kezar Life Sciences, LFB, Lilly, Medac, Novartis, Oséus, Pfizer, Roche-Chugai, and UCB
- **AA:** Investigator and consultant: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Celgene, Genentech, GSK, Idorsia, Janssen, Lilly, Pfizer, and UCB clinical trials
- **CH, SB, SP, AC, and BB:** Employees and shareholders: Bristol Myers Squibb
- **JC:** Employee: Bristol Myers Squibb; Shareholder: Bristol Myers Squibb and Johnson & Johnson
- **SS:** Former employee and shareholder: Bristol Myers Squibb
- **VS:** Consultant: AbbVie, Amgen, Arena, AstraZeneca, Bayer, Biosplice, Bioventus, Blackrock, Boehringer Ingelheim, Bristol Myers Squibb, Celltrion, ChemoCentryx, EMD Serono, Equillum,

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

Empfehlungen zur Definition von Riesenzellerteriitis-Fast-Track-Kliniken

Wolfgang Schmidt¹, Michael Czihal², Michael Gernert³, Wolfgang Hartung⁴, Bernhard Hellmich⁵, Sarah Ohrndorf⁶, Gabriela Riemekasten⁷, Valentin Schäfer⁸, Johannes Strunk⁹, Nils Venhoff¹⁰

¹Immanuel Krankenhaus Berlin, Abteilung Rheumatologie und Klinische Immunologie, Standort Berlin-Buch, Berlin, Germany

²LMU-Klinikum, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Sektion Angiologie, München, Germany

³Universitätsklinikum Würzburg, Medizinische Klinik 2, Rheumatologie/Klinische Immunologie, Würzburg, Germany

⁴Asklepios Klinik Bad Abbach, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Bad Abbach, Germany

⁵medius Klinik Kirchheim, Klinik für Innere Medizin, Rheumatologie, Pneumologie, Nephrologie und Diabetologie, Kirchheim unter Teck, Germany

⁶Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

⁷Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Rheumatologie, Lübeck, Germany

⁸Universitätsklinikum Bonn, Sektion Rheumatologie und klinische Immunologie, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Bonn, Germany

⁹, Krankenhaus Porz am Rhein gGmbH, Klinik für Rheumatologie, Köln, Germany

¹⁰Universitätsklinikum Freiburg, Medizinische Fakultät, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg, Germany

Einleitung:

Die Diagnose einer Riesenzellerteriitis (RZA) soll durch Anamnese mit klinischem Befund und zusätzlich mit einem Bestätigungstest (Sonographie, MRT, PET-CT, CT oder Temporalarterienbiopsie) gestellt werden. Die Sonographie wird als Methode der ersten Wahl empfohlen. Zunehmend werden Fast-Track Kliniken (FTK) für die schnelle Versorgung von Patienten mit Verdacht auf Riesenzellerteriitis (RZA) angeboten. Der Anteil permanenter Erblindungen bei neu diagnostizierter RZA wird durch FTK reduziert, da Diagnose und Therapiebeginn schneller erfolgen. Eine PubMed Recherche am 18.2.2024 mit den Suchbegriffen „giant cell arteritis“ und „fast-track clinic“ fand 50 Publikationen seit 2014, aber weder national noch international ein Konsensus-Statement, wie eine FTK genau definiert werden soll.

Methoden:

Ein Team von neun Rheumatologen und einem Angiologen aus Deutschland mit Erfahrung in der Diagnostik und Behandlung der RZA erarbeitete Empfehlungen für eine Definition. Dies geschah

zunächst in einer Webkonferenz, gefolgt von intensivem Austausch via E-Mail und einer abschließenden Webkonferenz mit offener Abstimmung.

Ergebnisse:

Tabelle 1 listet Empfehlungen für die Anforderungen an eine RZA-FTK auf. Die Kontaktaufnahme kann über den diensthabenden Klinikarzt oder durch ein Telefonat mit qualifiziertem Fachpersonal erfolgen. Ggf. können auch neu diagnostizierte Patienten mit Polymyalgia rheumatica in eine FTK überwiesen werden. Bei hochgradigem RZA-Verdacht sollte ggf. noch vor Diagnosebestätigung eine Glukokortikoid-Therapie begonnen werden, die Diagnostik aber trotzdem möglichst in den ersten drei Tagen erfolgen. Eine Untersuchung durch einen Arzt in Weiterbildung muss durch einen Facharzt bestätigt werden. Detaillierte Hinweise auf technische und operationale Parameter finden sich unter anderem in den aktualisierten EULAR Empfehlungen zur Bildgebung bei Großgefäßvaskulitis.[1] Kooperationen können entweder in größeren Krankenhäusern, im Rahmen der Ambulanten Spezialärztlichen Versorgung oder in anderen ambulanten Netzwerken erfolgen. Diese Empfehlungen sollen eine erste Orientierung für die Voraussetzungen einer FTK bieten.

Schlussfolgerung:

FTK zur schnellen Diagnostik der RZA sollten einfach und schnell kontaktierbar sein und idealerweise einen Termin innerhalb von 24 Stunden werktäglich anbieten. Voraussetzungen sind fachärztliche Expertise für die RZA und für spezifische Ultraschalluntersuchungen, Standardisierungsanweisungen und adäquate Ultraschalltechnik. Kooperationspartner, u.a. für augenärztliche und neurologische Untersuchungen, Temporalarterienbiopsie und weitere bildgebende Verfahren, sollten existieren.

Tabelle 1: Empfehlungen für Anforderungen an eine RZA-Fast-Track Klinik

| Nr. | Anforderung | Konsens |
|-----|--|---------|
| 1 | Eine unkomplizierte und rasche Kontaktaufnahme zur Terminvereinbarung sollte entweder rund um die Uhr oder mindestens jeden Werktag möglich sein. | 10/10 |
| 2 | Ein Vorstellungstermin sollte idealerweise innerhalb von 24 Stunden, spätestens am nächsten Werktag vergeben werden. | 10/10 |
| 3 | Die Untersuchung sollte durch einen Facharzt mit RZA-Expertise erfolgen. | 10/10 |
| 4 | In einer FTK sollten mindestens zwei Fachärzte mit RZA-Expertise zur Verfügung stehen, um z.B. Urlaubs- und Krankheitszeiten abzudecken. | 10/10 |
| 5 | In einer FTK sollten mindestens 50 Patienten jährlich mit Verdacht auf RZA untersucht werden. | 9/10 |
| 6 | Der Untersucher sollte idealerweise ≥ 300 , mindestens jedoch ≥ 50 Sonographien der Temporal- und Axillararterien durchgeführt haben. | 10/10 |
| 7 | Standard Operational Procedures (SOP) sollten befolgt werden. | 10/10 |
| 8 | Eine FTK sollte mindestens einen Linearschallkopf mit einer B-Mode Frequenz von ≥ 15 MHz, idealerweise einen Footprint- oder Hockey-Stick Schallkopf mit ≥ 18 MHz und einen Linearschallkopf mit niedrigeren Frequenzen vorhalten. | 10/10 |
| 9 | Eine FTK sollte Kooperationspartner aus anderen Fachdisziplinen haben für die zeitnahe Durchführung von augenärztlichen und neurologischen Untersuchungen, MRT, PET/CT (ggf. CT) und TAB. | 10/10 |

Abkürzungen: FTK: Fast-Track-Klinik, RZA: Riesenzellerarteriitis, MRT: Magnetresonanztomographie, PET: Positronenemissionstomographie, CT: Computertomographie, TAB: Temporalarterienbiopsie

Literatur:

1. Dejaco C, Ramiro S, Bond M et al (2023) EULAR recommendations for the use of imaging in large vessel vasculitis in clinical practice: 2023 update. Ann Rheum Dis 7 Aug [Epub]

Offenlegungserklärung:

Die Idee für die Erstellung dieser Empfehlung entstand in einem von der Firma Novartis Pharma GmbH initiierten Expertengremiums, in dem 8 der 10 Autoren vertreten waren (alle außer VSS und WH). Alle weiteren Aktivitäten zur Erstellung der Empfehlungen erfolgten dann unabhängig von Novartis.

WAS: Als Referent tätig für für Abbvie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Chugai, GlaxoSmithKline, Johnson & Johnson, Medac, Novartis, Roche, UCB; Beraterhonorare für Abbvie, Amgen, Fresenius Kabi, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi; Forschungsgelder als Principal Investigator für Abbvie, GlaxoSmithKline, Novartis, Sanofi; Mitglied von Leitlinienkommissionen der EULAR (Bildgebung bei rheumatoider Arthritis, Management der PMR (EULAR/ACR), Durchführung von Ultraschall-Trainerkursen, Ultraschall Synovitis-Scoring, Management von Großgefäßvaskulitiden, Bildgebung bei Großgefäßvaskulitis 2018 und 2023, Publikation von Ultraschall-Studien, Bildgebung bei Kristallarthropatien); der British Society for Rheumatology (Diagnose und Therapie der RZA), der AWMF (Management der Großgefäßvaskulitis, Management der Gicht) und der International GCA/PMR Study Group (Empfehlung zur Überweisung bei Verdacht auf PMR)

MC: Als Referent tätig für Bayer, Bristol Myers Squibb, Lilly, Leo Pharma, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Roche, UCB; Beraterhonorare für Novartis, Roche.

MG: Als Referent tätig für Abbvie, Lilly, Janssen, Novartis; Beraterhonorare für Amgen, Astrazeneca, Novartis, Takeda; Kongresssponsoring von Abbvie, Lilly, Hexal, Janssen, Pfizer, UCB

WH: Als Referent tätig für für Abbvie, Amgen, Bristol Myers Squibb, Chugai, Novartis; Alpinion; Canon HealthCare; Mitglied des Vorstands der Deutschen Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin

BH: Als Referent tätig für Abbvie, AstraZeneca, BMS, GSK, Janssen, Novartis, Orgentec, Pfizer, Roche, Vifor; Beraterhonorare für Abbvie, BMS, InflaRx, GSK, Novartis, Roche, Vifor; Mitglied von Leitlinienkommissionen: Der Autor war federführend bzw. koordinativ an der Erstellung der EULAR-Recommendations 2018 und der DGRh-Leitlinie zum Management der Großgefäßvaskulitiden beteiligt.

SO: Als Referentin tätig für AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb (BMS), Galapagos (Alfasigma), Janssen, Mylan, Novartis, UCB; Beraterhonorare für Amgen, Janssen, Novartis; Forschungsgelder als Principal Investigator für Novartis.

GR: Beraterhonorare von Novartis

VSS: Als Referent tätig für AbbVie, Novartis, BMS, Chugai, Celgene, Medac, Sanofi, Lilly, Hexal, Pfizer, Janssen, Roche, Schire, Onkowissen, Royal College London, Boehringer-Ingelheim, UCB Fresenius, Alexion; Beraterhonorare von Novartis, Chugai, AbbVie, Celgene, Sanofi, Lilly, Hexal, Pfizer, Amgen, BMS, Roche, Gilead, Medac, Boehringer-Ingelheim, Alexion; Forschungsgelder von Novartis, Hexal, Lilly, Roche, Celgene, Universität Bonn, Boehringer-Ingelheim, Butterfly IQ, MEDAC, Alexion, DGRH

JS: Referenten- und Beraterhonorare von AbbVie, Amgen, Chugai, BMS, Boehringer, GSK, Galapagos, Janssen-Cilag, Medac, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, UCB

NV: Als Referent tätig für AbbVie, AstraZeneca, BMS, Boehringer-Ingelheim, Chugai, Celgene, GSK, Novartis, Pfizer, Janssen, Roche, UCB, Vifor. Beraterhonorare von AbbVie, AstraZeneca, Boehringer-Ingelheim, GSK, Novartis, Pfizer, Janssen, Roche, UCB, Vifor. Forschungsgelder von AbbVie, Medac, Novartis, Pfizer. Mitglied von Leitlinienkommissionen: AWMF-Leitlinie zum Management der Großgefäßvaskulitiden

Interstitielle Lungenerkrankung im HRCT bei diffuser versus limitierter systemischer Sklerodermie

Peter Korsten¹, Linn Riedel², Jan Rademacher²

¹St. Josef-Stift Sendenhorst, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Sendenhorst

²Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen

Einleitung:

Die Lungenbeteiligung bei systemischer Sklerodermie (SSc-ILD) gehört zu den schwersten und prognosebestimmenden Manifestationen der Erkrankung. Es wird angenommen, dass Patienten mit diffuser Form (dcSSc) im Vergleich zur limitierten Form (lcSSc) häufiger an SSc-ILD leiden. In der vorgelegten Studie erfolgte eine systematische Auswertung von HRCTs unserer SSc-Kohorte mit einem festgelegten Scoring zu baseline und im Verlauf.

Methoden:

Es erfolgte eine retrospektive Analyse von 104 SSc-Patienten. Von diesen hatten 28 eine ILD (15 dcSSc, 13 lcSSc). Die HRCT wurden standardisiert ausgewertet (1). Jede Lunge wurde in drei Abschnitte unterteilt: Ober-, Mittel- und Unterfeld. Mit den zwei Lungen ergaben sich so sechs parenchymale Volumina (RU, RM, RL, LU, LM, LL). In diesen wurde die Ausprägung folgender Veränderungen ausgewertet: Milchglatrübung (ground-glass opacities, GGO), Fibrose-Zeichen (retikuläre interlobäre interstitielle Verdickungen, Traktionsbronchiektasien oder Brochioloektasien, FIB) und Honigwaben (honey combing, HC). Die Auswertung erfolgte semi-quantitativ: 0=nicht vorhanden, 1=1 – 25 %, 2=26 – 50%, 3=51 – 75 %, 4= ≥ 76 %. Für den Gesamt-Score wurden alle Punkte für jede Veränderung (GGO, FIB, HC) und in allen Lungenabschnitten pro Patient addiert.

Ergebnisse:

Die Lungenfunktionsparameter bei baseline betragen: dcSSc FVC 76%/Soll (51-135), DLCO 65,5%/Soll (60-82); bei lcSSc (nach Ausschluss derer mit PAH) FVC 76%/Soll (55-86), DLCO 66 (60-82). Die HRCT-Scores bei baseline betragen 12,5 (5-26,5) bei dcSSc versus 6,5 (3-17,5) bei lcSSc. Die Gesamtscores der dcSSc-Patienten stiegen im Verlauf nur wenig an (15,25 [7-11]), in der lcSSc-Kohorte jedoch deutlich (13,5 [2-26,5]) und erreichten beinahe das Niveau der Patienten mit dcSSc. Die beruhte vorrangig auf einem Anstieg der FIB- und GGO-Scores im Verlauf.

Schlussfolgerung:

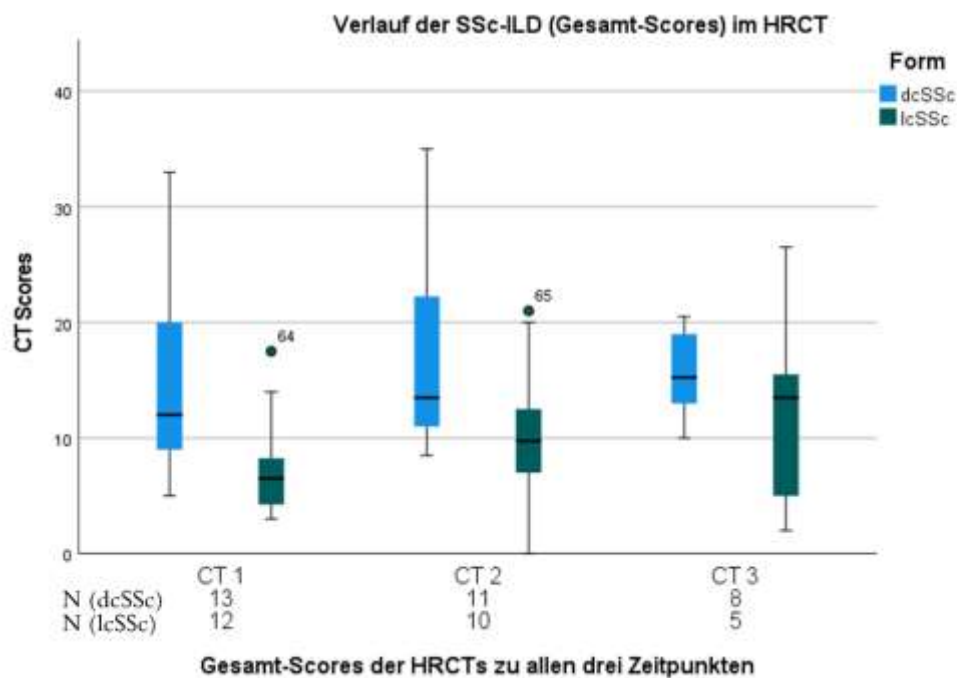
Die Auswertung der HRCT-Scores zeigt, dass die ILD bei dcSSc früher vorhanden ist, die Scores bei der lcSSc im Verlauf aber deutlicher ansteigen. Die Schwere der SSc-ILD wird bei lcSSc daher möglicherweise unterschätzt und sollte regelmäßig, insbesondere im Langzeitverlauf, untersucht werden.

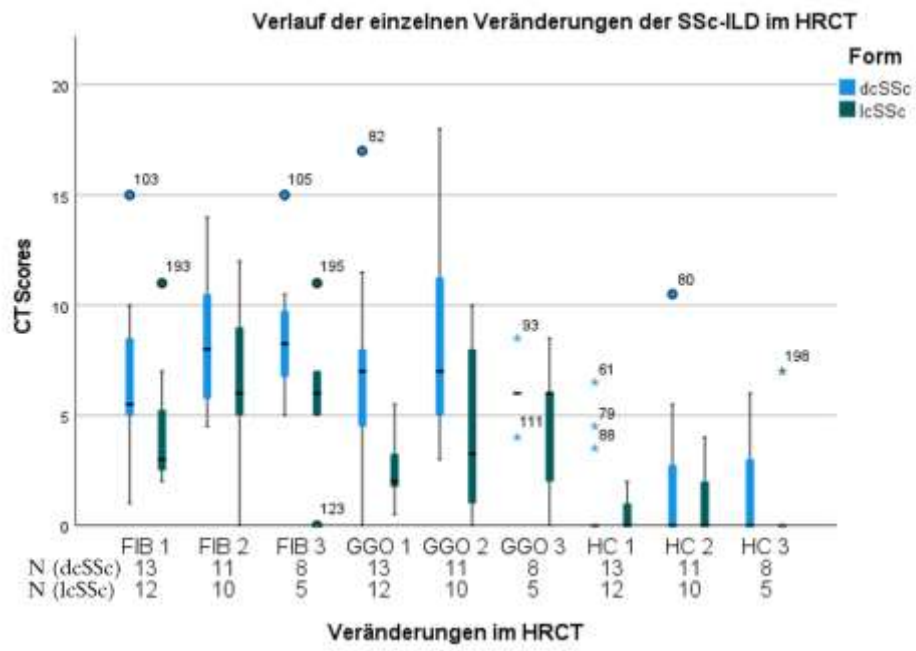
Quellenangaben:

1. Goldin JG, Lynch DA, Stollo DC, Suh RD, Schraufnagel DE, Clements PJ, Elashoff RM, Furst DE, Vasunilashorn S, McNitt-Gray MF, et al. (2008): High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 134, 358–367

Offenlegungserklärung:

Die Autoren geben keine Interessenskonflikte an.





Assoziation von Lymphomen und anderen Tumorerkrankungen mit Manifestationen des primären Sjögren-Syndroms

Anna Charlotte Müller-Vahl¹, Antoine Murray¹, Sabrina Benz², Nadine Zehrfeld¹, Franziska Maria Tapken¹, Tabea Seeliger³, Thomas Skripuletz³, Torsten Witte¹, Diana Ernst¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover

²Universität Mannheim, Fakultät der Sozialwissenschaft, Mannheim

³Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie mit klinischer Neurophysiologie, Hannover

Einleitung:

Das primäre Sjögren Syndrom (pSS) ist eine Kollagenose, die durch Xerostomie und Xerophthalmie gekennzeichnet ist. Die pSS-PatientInnen mit Risikofaktoren haben ein erhöhtes Risiko für Non-Hodgkin-Lymphome (NHL), aber wohl nicht für andere Tumore.

Das Ziel der Arbeit war, das Auftreten hämatologischer und solider Krebserkrankungen in unserer pSS-Kohorte zu analysieren und mögliche Assoziationen mit Krankheitsaktivität, Antikörperstatus oder Organmanifestationen zu detektieren.

Methoden:

Bis zum aktuellen Zeitpunkt wurden 317/625 Patienten aus unserer Datenbank retrospektiv via eines standardisierten Protokolls analysiert und fehlende Daten aus den Krankenakten ergänzt. Dabei wurde die Anzahl hämatologischer und solider maligner Tumore, sowie Krankheitsaktivität, Antikörperstatus, Symptome und weitere Risikofaktoren erhoben. Die statistische Analyse der Abhängigkeiten zwischen den interessierenden Variablen erfolgte mittels Chi²-Test sowie Bestimmung des Phi-Koeffizienten.

Ergebnisse:

Das mediane Alter der pSS-PatientInnen lag bei 62 Jahren (IQR: 52-72) (Tabelle 1). Mit einer Prävalenz von 18,3% (N=58) traten maligne Tumore häufig auf. Im Vergleich zu pSS-PatientInnen ohne Krebserkrankung waren PatientInnen mit Krebs wie zu erwarten deskriptiv älter (medianes Alter 69 Jahre (IQR: 62-77) und wiesen signifikant häufiger einen ungewollten Gewichtsverlust (20,8%; N=11/53; $\Phi=0,14$; $p=0,022$), sowie einen ESSDAI >5 (75,4%; N=43/57; $\Phi=0,18$; $p=0,002$) auf. Eine Lungenbeteiligung des pSS korrelierte ebenfalls signifikant mit Tumorerkrankungen (29,1%; N=16/55; $\Phi=0,19$; $p=0,002$), wobei nur 2 (12,5%) dieser 16 PatientInnen ein Lungenkarzinom hatten. Passend dazu waren auch trockener Husten (33,3%; N=19/57; $\Phi=0,15$; $p=0,009$) und Belastungsdyspnoe (43,9%; N=25/57; $\Phi=0,13$; $p=0,018$) signifikant häufiger bei den pSS-TumorpatientInnen. Nur 2,5%

(N=8) der pSS-PatientInnen hatten ein Lymphom. Alle LymphompatientInnen hatten Risikofaktoren ein Lymphom zu entwickeln (Tabelle 3). TumorpatientInnen hatten auch häufiger Arthrose (34,5%; N=20/58; $\Phi=0,15$; $p=0,007$) und Osteoporose (20,7%; N=12/46; $\Phi=0,15$; $p=0,007$) als pSS-PatientInnen ohne Tumorerkrankungen.

Schlussfolgerung:

Ob PatientInnen mit pSS ein generell erhöhtes Tumorrisiko haben, lässt sich aus unseren Ergebnissen nicht sagen, gleichwohl die Prävalenz von 18,3% recht hoch scheint. Die Gründe für die Korrelation der Lungenbeteiligung müssen noch detaillierter untersucht werden. Nikotinkonsum sowie mögliche andere Risikofaktoren sind noch nicht in die gesamte Analyse eingeflossen. Das häufigere Auftreten von Komorbiditäten führen wir auf das höhere Alter der pSS-PatientInnen mit Krebs zurück. Das Lymphomrisiko scheint in unserer Kohorte nicht so hoch wie in früheren Publikationen berichtet, passend jedoch ist, dass alle LymphompatientInnen auch entsprechende Risikofaktoren hatten.

Quellenangaben:

1 Tabelle 1 Beschreibung der Kohorte

| | |
|--|--------------------|
| Anzahl der Patient*innen | 317 |
| Alter, Median | 62 (IQR: 52-72) |
| Krankheitsdauer des pSS: Median | 4,9 (IQR: 4,1-6,2) |
| Positiver Ro60/52-AK | 51,1% (N=160) |
| Objektive Xerostomie | 60,2% (N=186) |
| Objektive Xerophthalmie | 71,2% (N=223) |
| Omeract-Score ≥ 3 | 41,1% (N=81) |
| Sialadenitis \geq Grad 3 nach Chisholm und Mason | 78,4% (N=167) |
| Diagnosestellung: | |
| EULAR-Klassifikationskriterien erfüllt | 86,1% (N=273) |
| ehemalige Klassifikationskriterien erfüllt | 8,2% (N=26) |
| Diagnose nach ExpertInnenmeinung | 5,7% (N=18) |
| ESSDAI: Median | 8 (IQR: 3-16) |
| ESSPRI: Median | 5 (ICR: 2,7-6,7) |

2 Tabelle 2 Anzahl und Art der malignen Erkrankungen

| | |
|--|--|
| Maligne Tumorerkrankungen | 18,3% (N=58) |
| Alter mit malignem Tumor, Median | 69 (IQR: 62-77) |
| hämatologische maligne Erkrankungen | 3,2% (N=10) |
| <ul style="list-style-type: none"> • Prävalenz Lymphom • Prävalenz AML | <ul style="list-style-type: none"> • 2,5% (N=8) • 0,6% (N=2) |
| solider Tumor | 15,1% (N=48) |
| <ul style="list-style-type: none"> • maligne Hauttumore • Lungenkrebs • Prostatakarzinom • Mammakarzinom • andere gynäkologische maligne Tumore • maligne Tumore der Niere oder Nebennierenrinde • Schilddrüsenkarzinom • hepatopankreatisches Karzinom • maligner Tumor des ZNS • Nasopharynxkarzinom • Oesophaguskarzinom • Mundhöhlenkarzinom | <ul style="list-style-type: none"> • 3,5% (N=11) • 1,6% (N=5) • 0,6% (N=2) • 4,4% (N=14) • 1,6% (N=5) • 0,6% (N=2) • 2,5% (N=8) • 0,3% (N=1) • 0,9% (N=3) • 0,3% (N=1) • 0,3% (N=1) • 0,3% (N=1) • 0,3% (N=1) |

3) Tabelle 3 PatientInnen mit pSS und Lymphom, Risikofaktoren für Lymphome

| | Speicheldrüsenvergrößerung | Lymphadenopathie | Raynaud | Palpable Purpura | PNS Beteiligung | Ro/SSA | La/SSB | RF | MGUS | C4 Hypokomplementämie | Kryoglobulinämie | Sialadenitis | ESSDAI > 5 |
|---|----------------------------|------------------|---------|------------------|-----------------|--------|--------|------|------|-----------------------|------------------|--------------|------------|
| 1 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | - | 1 |
| 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 3 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | - | 1 |
| 4 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | - | 1 |
| 5 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 6 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 7 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | - | 1 |
| % | 0 | 12,5 | 25 | 25 | 25 | 62,5 | 25 | 62,5 | 75 | 37,5 | 12,5 | 25% | 1 |

Offenlegungserklärung:

Anna Charlotte Müller-Vahl: Keine

Antoine Murray: erhielt Reisekostenzuschüsse von Abbvie, Novartis, Lilly, Galapagos, Pfizer und war Mitglied in Beratungsgremien für Abbvie und UCB.

Nadine Zehrfeld: erhielt Forschungszuschüsse von Novartis und finanzielle Unterstützung für Konferenzteilnahmen von Abbvie.

Sabrina Benz: Keine

Franziska Tapken: Keine

Thomas Skripuletz: berichtet über Honorare für Vorträge und Reisekosten von Alexion, Alnylam Pharmaceuticals, argenx, Bayer Vital, Biogen, Bristol Myers Squibb, Celegne, Centogene, CSL Behring, Euroimmun, Grifols, Hexal AG, Janssen-Cilag, Merck Serone, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Siemens, Sobi, Teva, Viatris. Seine Forschung wird unterstützt durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF: CurePML01EN2302), Bristol-Myers Squibb Foundation for Immuno-Oncology (FA 19-010), Claudia von Schilling Stiftung für Brustkrebsforschung, Else Kröner Fresenius Stiftung, Hannover Biomedical Research School (HBRS), Alnylam Pharmaceuticals, CSL Behring, Novartis, Sanofi Genzyme, VHV Foundation.

Torsten Witte: erhielt Honorare für Vorträge von Abbvie, BMS, Chugai, Galapagos, Janssen, Lilly, Pfizer, UCB und Roche, Torsten Witte wurde von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen der Exzellenzstrategie - EXC 2155 - Projektnummer 390874280 gefördert.

Tabea Seeliger: Erhielt ein Forschungsstipendium von Novartis Pharma GmbH und eine finanzielle Unterstützung für eine Konferenzteilnahme von Abbvie.

Diana Ernst: erhielt Vortragshonorare von Abbvie, Amgen, BMS, Chugai, Cilag-Janssen, Galapagos, GSK, Medac, Lilly, Pfizer, Novartis und Roche, Diana Ernst war Mitglied in Beratungsgremien für Abbvie, Galapagos, Amgen und Novartis, Diana Ernst erhielt Forschungszuschüsse von Novartis und Abbvie.

Primary Sjögren syndrome is often associated with other autoimmune diseases

Antoine Murray^{1,2}, Anna Charlotte Müller-Vahl¹, Nadine Zehrfeld¹, Franziska Maria Tapken¹, Sabrina Benz³, Thomas Skripuletz⁴, Torsten Witte¹, Tabea Seeliger⁴, Diana Ernst¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Germany

²MVZ Hochsauerland, Rheumatologie, Arnsberg, Germany

³Fakultät der Sozialwissenschaften, Mannheim, Germany

⁴Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Neurologie, Hannover, Germany

Introduction:

Primary Sjögren syndrome (pSS) is a chronic inflammatory autoimmune disease. Whilst the disease usually affects the lachrymal and salivary glands, manifestations of other organ systems can also occur. While an association between pSS and autoimmune thyroiditis has already been established, very few publications exist regarding the association of other autoimmune diseases and pSS. This study analyses the prevalence of other coexisting autoimmune diseases and their association with pSS disease activity or antibody status.

Methods:

A retrospective assessment of 317/625 patients from the Hannover cohort with confirmed pSS diagnosis was performed. Data were collected from hospital medical records and analysed for evidence of other autoimmune diseases (Figure 1).

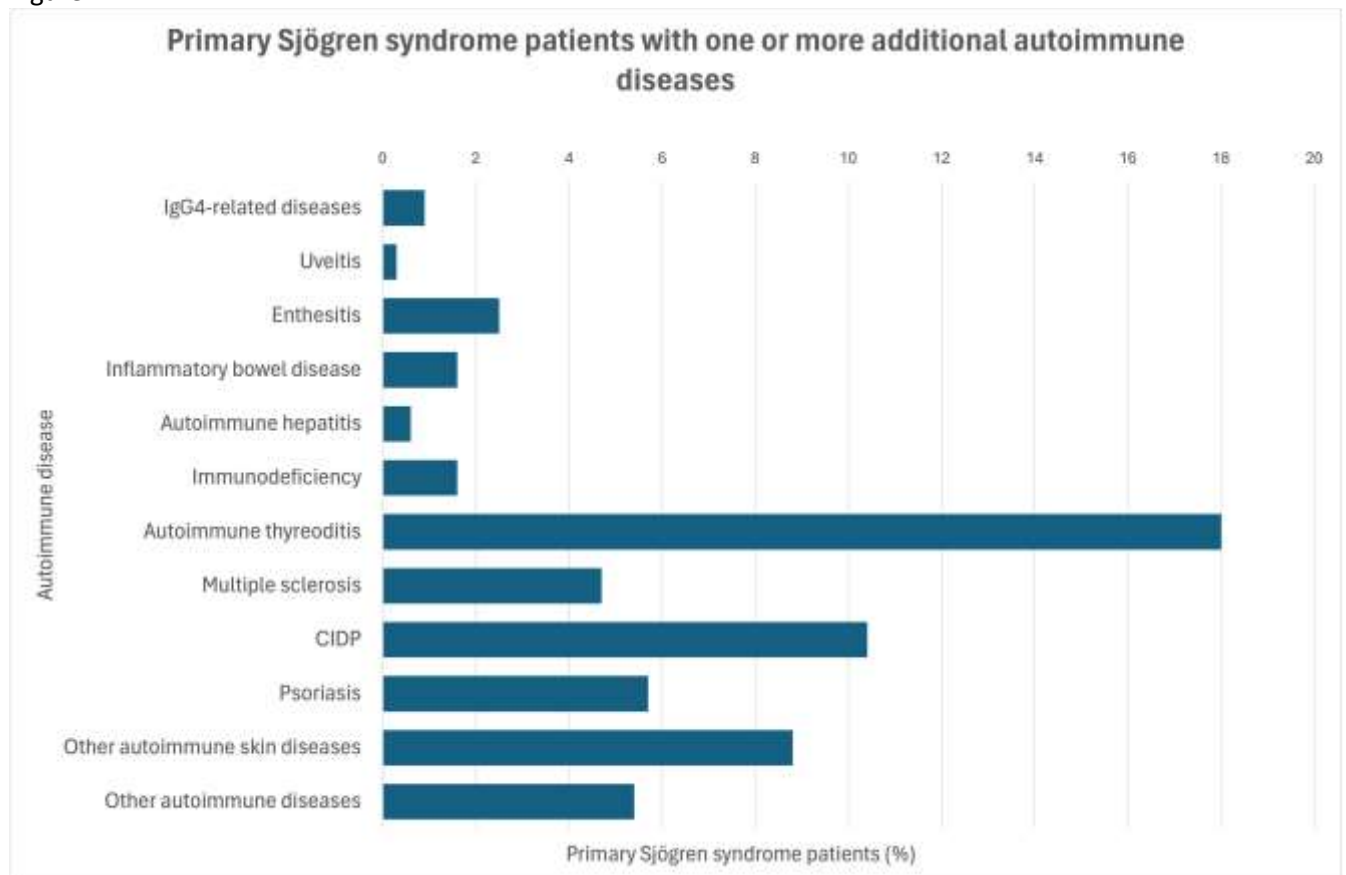
Results:

112/317 (35.4%) of pSS patients had one or more additional autoimmune disease. The most frequent coexisting autoimmune disease remained autoimmune thyroiditis, occurring in 57/317 (18%) patients. Although no clear epidemiological data for autoimmune thyroiditis in the general population in Germany exist, countries sharing similar demographics have been assessed with a prevalence of 1.7-8.5%.^{1,2} Other autoimmune diseases such as chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy³ (CIDP) 33/317 (10.4%) and multiple sclerosis⁴ (MS) 15/317 (4.7%) occurred more frequently in our pSS cohort than in countries sharing similar demographics (CIDP) and the general German population (MS). The prevalence of all analysed autoimmune diseases in our patient cohort is summarised in Figure 1. No significant correlations were seen between additional autoimmune diseases and ESSDAI, ESSPRI or antibody status.

Conclusion:

Coexisting autoimmune diseases are common in patients with primary Sjögren syndrome and some autoimmune diseases have a higher prevalence in pSS patients compared to the general population.

Figure 1.



References:

1. McLeod DS, Cooper DS (2012) The incidence and prevalence of thyroid autoimmunity. *Endocrine* 42(Suppl):252–265
2. Wémeau JL, Klein M, Sadoul JL, Briet C, Vélouydom-Céphise FL. Graves' disease: Introduction, epidemiology, endogenous and environmental pathogenic factors. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2018 Dec;79(6):599-607
3. Broers MC et al. Incidence and Prevalence of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*. 2019;52(3-4):161-172
4. Korsukewitz C, Mäurer M, Wiendl H. MS-Versorgung heute und Vision für die Zukunft - eine Rolle für die ASV? *NeuroTransmitter*. 2022;33(12):32–7

Disclosure Statement:

Antoine Murray: received travel grants from Abbvie, Novartis, Lilly, Galapagos, Pfizer and has participated in advisory boards for Abbvie und UCB.

Anna Charlotte Müller-Vahl: none declared

Nadine Zehrfeld: received research grants by Novartis and financial support for conference attendance by Abbvie.

Franziska Tapken: none declared

Sabrina Benz: none declared

Thomas Skripuletz: reports honoraria for lectures and travel grants from Alexion, Alnylam Pharmaceuticals, argenx, Bayer Vital, Biogen, Bristol Myers Squibb, Celegne, Centogene, CSL Behring, Euroimmun, Grifols, Hexal AG, Janssen-Cilag, Merck Serone, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, Siemens, Sobi, Teva, Viatrix. His research is supported by the German Ministry for Education and Research (BMBF: CurePML01EN2302), Bristol-Myers Squibb Foundation for Immuno-Oncology (FA 19-010), Claudia von Schilling Foundation for Breast Cancer Research, Else Kröner Fresenius Foundation, Hannover Biomedical Research School (HBRS), Alnylam Pharmaceuticals, CSL Behring, Novartis, Sanofi Genzyme, VHV Foundation.

Torsten Witte: received honoraria for lectures by Abbvie, BMS, Chugai, Galapagos, Janssen, Lilly, Pfizer, UCB and Roche. Torsten Witte received funding from the DFG (German Research Foundation) under Germany's Excellence Strategy - EXC 2155 - project number 390874280.

Tabea Seeliger: Received a research grant by Novartis Pharma GmbH and received financial support for a conference attendance by Abbvie.

Diana Ernst: received presentation honoraria from Abbvie, Amgen, BMS, Chugai, Cilag-Janssen, Galapagos, GSK, Medac, Lilly, Pfizer, Novartis and Roche., Diana Ernst participated in advisory boards for Abbvie, Galapagos, Amgen and Novartis. Diana Ernst received research grants by Novartis and Abbvie.

VK.35

Deucravacitinib, an oral, selective, allosteric tyrosine kinase 2 (TYK2) inhibitor, in a phase 2 trial in systemic lupus erythematosus (SLE): achievement of sustained SRI(4), BICLA, and dual responses over 48 weeks

Richard Furie¹, Cristina Arriens², Kenneth Kalunian³, Marilyn Pike⁴, Ronald F. van Vollenhoven⁵, Coburn Hobar⁶, Ayanbola Elegbe⁶, Samantha Pomponi⁶, Subhashis Banerjee⁶, Shalabh Singhal⁶, Thomas Wegman⁶, Eric Morand⁷

¹Rheumatology, Northwell Health, Great Neck, United States

²Department of Arthritis and Clinical Immunology, Rheumatology, Oklahoma Medical Research Foundation and Department of Medicine, University of Oklahoma Health Sciences Center, Oklahoma City, United States

³Rheumatology, Allergy, and Immunology, University of California, San Diego, La Jolla, United States

⁴Rheumatology, MedPharm Consulting, Inc, Raleigh, United States

⁵Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, Niederlande

⁶Bristol Myers Squibb, Princeton, United States

⁷School of Clinical Sciences, Monash University, Melbourne, Australia

Introduction:

Deucravacitinib is a first-in-class, oral, selective, allosteric TYK2 inhibitor approved in multiple countries for the treatment of adults with plaque psoriasis. In the phase 2 PAISLEY trial (NCT03252587) in patients with SLE receiving standard background therapy, deucravacitinib demonstrated efficacy vs placebo across primary and key secondary endpoints, including Systemic Lupus Erythematosus Responder Index-4 (SRI[4]) responses at week 32 (primary endpoint) and week 48 (secondary endpoint) and British Isles Lupus Assessment Group–based Composite Lupus Assessment (BICLA) responses at week 48 (secondary endpoint), at the 3-mg twice-daily (BID) dose. This post hoc analysis further evaluated efficacy, time to response, and sustained responses with deucravacitinib vs placebo for SRI(4) and BICLA in the PAISLEY trial.

Methods:

Patients (N=363) with active SLE were randomized 1:1:1:1 to placebo or deucravacitinib 3 mg twice daily (BID), 6 mg BID, or 12 mg once daily. Endpoints included SRI(4), BICLA, or simultaneous (dual) SRI(4)/BICLA response rates at weeks 32 and 48, time to response, and sustained response rates through week 48 (responder at every visit from weeks 32 through 48). BICLA response, and therefore dual response, was measurable at the first visit after steroid taper completion (week 24 [day 168]). Analyses were descriptive.

Results:

At weeks 32 and 48, SRI(4), BICLA, and dual response rates were numerically higher with deucravacitinib vs placebo (**Figure 1**). Median time to onset of SRI(4), BICLA, and dual responses were shorter with deucravacitinib vs placebo (median time to dual response onset was 196–282 days with deucravacitinib but was not reached with placebo [**Table**]). Patients receiving deucravacitinib had a numerically higher likelihood of achieving SRI(4), BICLA, or dual responses at week 32 or 48 or sustained responses from weeks 32 through 48 vs placebo (**Figure 2**).

Conclusion:

Deucravacitinib elicited higher response rates and faster time to SRI(4), BICLA, and dual responses than placebo. Patients were more likely to sustain treatment responses from weeks 32 through 48 with deucravacitinib vs placebo. Furthermore, SRI(4) and BICLA responses were consistent in patients receiving deucravacitinib. These data support the robust efficacy of deucravacitinib across multiple SLE response indices.

Figure 1. SRI(4), BICLA, and dual SRI(4)/BICLA response rates at weeks 32 and 48

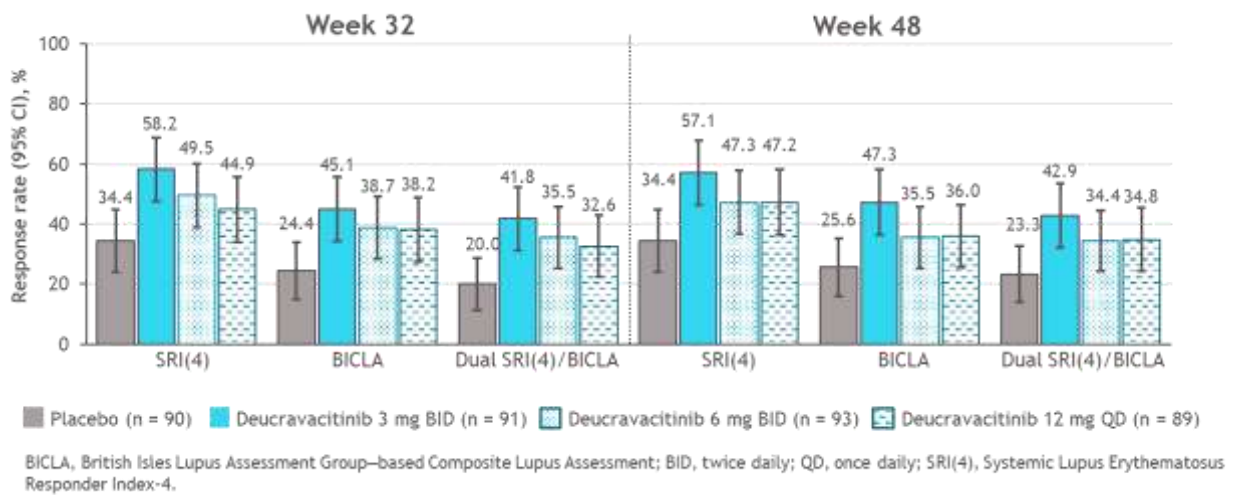
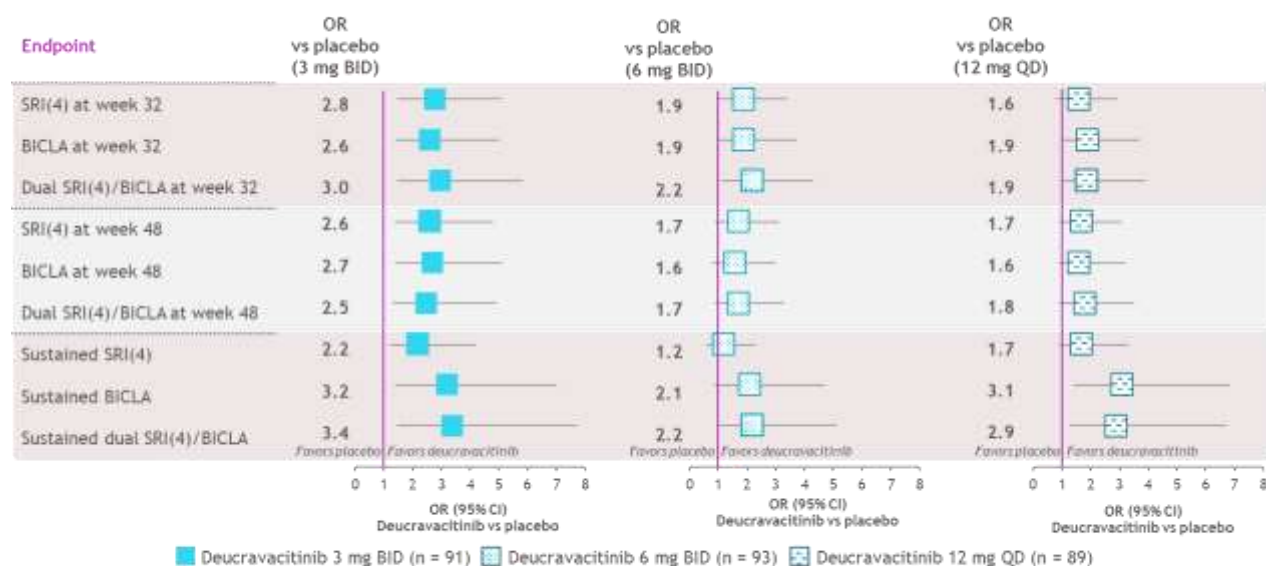


Figure 2. ORs with deucravacitinib vs placebo^a for SRI(4), BICLA, and dual SRI(4)/BICLA responses at weeks 32 and 48 and sustained responses^b



^aHorizontal bars represent 95% CI; ^bA sustained response was defined as a response that was present at 5 consecutive visits from weeks 32 through 48. BICLA, British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BID, twice daily; OR, odds ratio; QD, once daily; SRI(4), Systemic Lupus Erythematosus Responder Index-4.

Table. Median time to first SRI(4), BICLA, and dual SRI(4)/BICLA responses

| Time to event, median (95% CI), days | Placebo (n = 90) | Deucravacitinib 3 mg BID (n = 91) | Deucravacitinib 6 mg BID (n = 93) | Deucravacitinib 12 mg QD (n = 89) |
|---|--|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| SRI(4) | 116 (112-144) | 85 (85-113) | 92 (85-138) | 111 (85-115) |
| BICLA ^a | 284 (176-NE ^b) | 172 (170-198) | 224 (176-286) | 194 (170-259) |
| SRI(4)/BICLA dual response ^a | NE ^b (250-NE ^b) | 196 (170-225) | 282 (198-NE ^b) | 196 (171-NE ^b) |

^aDue to the medication restrictions that define the BICLA response, BICLA was measurable only at the first visit after the protocol-required steroid taper completion, which was week 24 (day 168); ^bSome points were deemed "not estimable (NE)" because they exceeded the period of the study (48 weeks/336 days). BICLA, British Isles Lupus Assessment Group-based Composite Lupus Assessment; BID, twice daily; QD, once daily; SRI(4), Systemic Lupus Erythematosus Responder Index-4.

Disclosure Statement:

- **RF:** Research/grant support and consultancy: Bristol Myers Squibb
- **CA:** Grant support: AstraZeneca and Bristol Myers Squibb; Advisor or review panel: AstraZeneca, Aurinia, Bristol Myers Squibb, GSK, and Kezar; Speaker/honoraria: AstraZeneca and Aurinia
- **KK:** Grant/research support: Amgen, Novartis, and UCB; Consultancy: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Biogen, Bristol Myers Squibb, Equillium, Genentech/Roche, GSK, Kezar, and Merck
- **MP:** Consultancy: AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Pfizer, and UCB
- **RvV:** Research support: Bristol Myers Squibb, GSK, and Eli Lilly; 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

- **EM:** Research support: AbbVie, Amgen, AstraZeneca, Biogen, Bristol Myers Squibb, Eli Lilly, EMD Serono, Genentech, GSK, Janssen, Takeda, and UCB; Consultancy: AstraZeneca, Biogen, Bristol Myers Squibb, EMD Serono, Genentech, Gilead, Novartis, and Takeda
- **CH, AE, SP, SB, and TW:** Employees and shareholders: Bristol Myers Squibb
- **SS:** Employee and shareholder at the time the study was conducted: Bristol Myers Squibb

TLR8-specific stimulation induces pro-inflammatory cytokine production in peripheral monocytes from patients with systemic sclerosis

Kathleen Friedrich¹, Kathrin Rothe¹, Caroline Schmidt¹, Manuela Rossol², Ulf Wagner¹, Matthias Pierer¹

¹Medizinische Klinik III, Klinik und Poliklinik Endokrinologie, Nephrologie und Rheumatologie, Rheumatologie, Leipzig, Germany

²Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Molekulare Immunologie, Leipzig, Germany

Einleitung:

Systemic sclerosis (SSc) is a rare, chronic autoimmune disease. SSc affects the connective tissue and causes hardening and tightening of the skin. Based on clinical and serologic factors, it can be classified into two forms: limited cutaneous (lc SSc) or diffuse cutaneous (dc SSc) systemic sclerosis. Both, lc SSc and dc SSc, are associated with several systemic manifestations and organ involvement. Because SSc is a rare disease, medical treatment options are infrequent and unspecific. Aim of the study was to identify a novel target to reduce inflammatory processes and decrease disease progression in SSc patients.

Methoden:

Using FACS analysis of CD14/CD16 surface expression, we investigated peripheral blood monocyte subpopulations from SSc patients (n=38) and healthy controls (n=17). Peripheral blood monocytes were isolated using pan monocyte isolation kit and stimulated with the TLR4 agonist LPS or the TLR8 agonist ssRNA40 with or without hydroxychloroquine. ELISA was used to determine IL-6 and IL-10 in the supernatant and serum

Ergebnisse:

Our results show that SSc patients had significantly higher frequency of intermediate (mean: 10,6 % vs. 7,6%) and non-classical monocytes compared to healthy controls (mean: 15,2 % vs. 8,6%) Furthermore, IL-6 serum levels were significantly increased in SSc patients compared to controls. Using TLR8 agonist ssRNA40, SSc monocytes produced significantly higher levels of IL-6 and IL-10 compared to control monocytes. More specifically, dc monocytes from SSc patients predominantly produced IL-6 and IL-10. Preliminary results show, that pre-stimulation with hydroxychloroquine was able to block high IL-6 and IL-10 amounts induced by TLR8 stimulation.

Schlussfolgerung:

In SSc, high amounts of IL-6 and IL-10 support tissue disorder. We are the first to show a significant impact of peripheral blood monocytes and TLR8 signaling on the inflammatory background in SSc. Hydroxychloroquine was able to block this inflammatory cytokine production by monocytes and could be a useful supplement in medical treatment of systemic sclerosis.

VK.37

Avacopan versus prednisone taper in newly diagnosed or relapsing granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis in the ADVOCATE trial

Andreas Kronbichler¹, Duvuru Geetha², Sarah Bray³, Rachel E. Gurlin⁴, Peter A. Merkel⁵, David R. Jayne⁶, Ralf Nickel⁷

¹Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria

²Johns Hopkins University, Baltimore, United States

³Amgen Ltd, Cambridge, Vereinigtes Königreich

⁴Amgen, Thousand Oaks, United States

⁵University of Pennsylvania, Philadelphia, United States

⁶University of Cambridge, Cambridge, Vereinigtes Königreich

⁷CSL Vifor, München, Germany

Einleitung:

In the phase 3 ADVOCATE trial, 69% of patients were newly diagnosed and 31% had relapsing granulomatosis with polyangiitis (GPA)/microscopic polyangiitis (MPA).¹ This post hoc subgroup analysis of ADVOCATE evaluates the safety and efficacy of avacopan compared with a prednisone taper in patients with newly diagnosed or relapsing GPA/MPA.

Methoden:

Data from patients with newly diagnosed (N=229) or relapsing (N=101) GPA/MPA from ADVOCATE study were analysed.

Ergebnisse:

Baseline characteristics were comparable between the avacopan and prednisone taper arms within each disease status group (**Table 1**). Efficacy outcomes are reported in **Table 2**. At week 26, similar proportions of patients with newly diagnosed GPA/MPA achieved remission in the avacopan and prednisone taper arms (66.1% vs 66.7%; difference [95% confidence interval (CI)]: -0.6% [-12.8, 11.7]). In the relapsed group, a numerically higher proportion of patients receiving avacopan than those receiving a prednisone taper achieved remission at week 26 (86.3% vs 78.0%; difference [95% CI]: 8.3% [-6.6, 23.1]). Compared with the prednisone taper arm, the proportion of patients who achieved sustained remission at week 52 with avacopan was similar in newly diagnosed GPA/MPA (60.9% vs 57.9%; difference [95% CI]: 3.0% [-9.7, 15.7]) and higher in relapsed GPA/MPA (76.5% vs 48.0%; difference [95% CI]: 28.5% [10.4, 46.6]). Other outcomes included relapse rate, change in estimated glomerular filtration rate (eGFR), urinary albumin to creatinine ration (UACR),

glucocorticoid dose (prednisone equivalent), Glucocorticoid Toxicity Index (GTI), health related quality of life (HRQoL) and safety are presented in **Table 1** and **Table 2**.

Schlussfolgerung:

In this post hoc subgroup analysis of the ADVOCATE trial, efficacy and safety outcomes in patients with newly diagnosed or relapsed GPA/MPA favoured avacopan compared with a prednisone taper, supporting the use of avacopan in these patient types. The observed clinical efficacy of avacopan especially in patients with relapsing GPA/MPA provides valuable insights into the treatment of this difficult-to-treat subgroup.

Quellenangaben:

1 Jayne DRW, Merkel PA, Schall TJ, et al. Avacopan for the treatment of ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2021;384:599-609.

| | Newly diagnosed (N=229) | | Relapsed (N=101) | |
|---|-------------------------|---------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| | Avacopan (n=115) | Prednisone taper (n=114) | Avacopan (n=51) | Prednisone taper (n=50) |
| Baseline characteristics | | | | |
| Age (years), mean ± SD | 62.3 ± 14.3 | 61.5 ± 14.7 | 58.6 ± 14.9 | 58.4 ± 13.9 |
| Male/female, n (%) | 67 (58.3)/ 48 (41.7) | 61 (53.5)/ 53 (46.5) | 31 (60.8)/ 20 (39.2) | 27 (54.0)/ 23 (46.0) |
| BVAS, mean ± SD | 17.3 ± 5.9 | 17.1 ± 5.6 | 14.0 ± 5.1 | 14.0 ± 5.3 |
| ANCA type, n (%): PR3-ANCA/ MPO-ANCA | 40 (34.8)/ 75 (65.2) | 41 (36.0)/ 73 (64.0) | 32 (62.7)/ 19 (37.3) | 29 (58.0)/ 21 (42.0) |
| Type of vasculitis, n (%): GPA/ MPA | 57 (49.6)/ 58 (50.4) | 54 (47.4)/ 60 (52.6) | 34 (66.7)/ 17 (33.3) | 36 (72.0)/ 14 (28.0) |
| Background therapy, n (%): Rituximab/ cyclophosphamide | 63 (54.8)/ 52 (45.2) | 62 (54.4)/ 52 (45.6) | 44 (86.3)/ 7 (13.7) | 45 (90.0)/ 5 (10.0) |
| Kidney involvement, n (%) | 98 (85.2) | 100 (87.7) | 36 (70.6) | 34 (68.0) |
| eGFR [§] (mL/min/1.73 m ²), mean ± SEM | 42.6 ± 2.8 | 44.1 ± 2.9 | 49.9 ± 4.8 | 49.8 ± 3.7 |
| Safety outcomes | | | | |
| Any AEs, n (%) patients; n events | 114 (99.1); 1311 | 112 (98.2); 1507 | 50 (98.0); 468 | 49 (98.0); 632 |
| Any SAEs, n (%) patients; n events | 49 (42.6); 87 | 56 (49.1); 129 | 21 (41.2); 29 | 18 (36.0); 37 |
| Deaths, n (%) | 2 (1.7) | 3 (2.6) | 0 (0.0) | 1 (2.0) |
| <small>AE, adverse event; ANCA, antineutrophil cytoplasmic autoantibody; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GPA, granulomatosis with polyangiitis; MPA, microscopic polyangiitis; MPO, myeloperoxidase; PR3, proteinase 3; SAE, serious adverse event; SD, standard deviation; SEM, standard error of the mean. [§]eGFR assessed only in patients with kidney involvement (based on BVAS) at baseline.</small> | | | | |

Table 1: Baseline characteristics and safety outcomes in patients with newly diagnosed or relapsing granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis from the ADVOCATE trial

| | Newly diagnosed (N=229) | | Relapsed (N=101) | |
|--|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| | Avacopan (n=115) | Prednisone taper (n=114) | Avacopan (n=51) | Prednisone taper (n=50) |
| Remission* at week 26, n (%) | 76 (66.1) | 76 (66.7) | 44 (86.3) | 39 (78.0) |
| Difference in percentage points (95% CI) | -0.6 (-12.8, 11.7) | | 8.3 (-6.6, 23.1) | |
| Sustained remission† at week 52, n (%) | 70 (60.9) | 66 (57.9) | 39 (76.5) | 24 (48.0) |
| Difference in percentage points (95% CI) | 3.0 (-9.7, 15.7) | | 28.5 (10.4, 46.6) | |
| Relapse‡ rate after BVAS of 0 at any time was achieved, n/N' (%) | 9/110 (8.2) | 20/110 (18.2) | 7/48 (14.6) | 13/47 (27.7) |
| eGFR§ change at week 52 (mL/min/1.73 m ²), LSM ± SEM | 8.1 ± 1.3 (n=98) | 5.3 ± 1.3 (n=100) | 5.0 ± 1.7 (n=36) | 0.7 ± 1.7 (n=34) |
| LSM difference ± SEM (95% CI) | 2.8 ± 1.8 (-0.7, 6.4) | | 4.2 ± 2.5 (-0.6, 9.1) | |
| UACR percent change at week 4, LSM ± SEM | -42 ± 11 (n=91) | -1 ± 11 (n=98) | -32 ± 18 (n=34) | 3 ± 19 (n=30) |
| LSM difference ± SEM (95% CI) | -41 ± 16 (-56, -21) | | -34 ± 27 (-59, 6) | |
| Total all-source glucocorticoid dose during weeks 1–52, mg (mean/median) | 1888 / 625 | 3830 / 3048 | 1195 / 500 | 3885 / 3139 |
| GTI-CWS ^y at week 26, LSM ± SEM | 42.5 ± 4.2 | 60.1 ± 4.2 | 38.3 ± 6.1 | 53.3 ± 6.3 |
| LSM difference ± SEM (95% CI) | -17.6 ± 5.8 (-28.9, -6.2) | | -15.0 ± 6.7 (-28.2, -1.8) | |
| GTI-AIS ^y at week 26, LSM ± SEM | 14.3 ± 4.2 | 27.2 ± 4.2 | 8.9 ± 6.4 | 19.3 ± 6.6 |
| LSM difference ± SEM (95% CI) | -12.9 ± 5.8 (-24.4, -1.4) | | -10.3 ± 7.0 (-24.2, 3.5) | |
| SF-36 Physical Component Summary ^v change at week 52, LSM ± SEM | 6.0 ± 0.9 | 4.0 ± 0.9 | 3.2 ± 1.5 | -0.2 ± 1.5 |
| LSM difference ± SEM (95% CI) | 1.9 ± 1.2 (-0.4, 4.3) | | 3.4 ± 1.7 (0.0, 6.8) | |
| SF-36 Mental Component Summary ^v change at week 52, LSM ± SEM | 8.2 ± 1.0 | 7.2 ± 1.0 | 3.4 ± 1.6 | 0.0 ± 1.6 |
| LSM difference ± SEM (95% CI) | 1.0 ± 1.4 (-1.8, 3.8) | | 3.4 ± 1.9 (-0.4, 7.1) | |
| EQ-5D-5L Visual Analogue Scale ^o change at week 52, LSM ± SEM | 13.3 ± 1.6 | 8.9 ± 1.6 | 14.3 ± 3.0 | 5.2 ± 3.1 |
| LSM difference ± SEM (95% CI) | 4.4 ± 2.2 (0.0, 8.8) | | 9.1 ± 3.4 (2.4, 15.8) | |
| EQ-5D-5L Index Score ^o change at week 52, LSM ± SEM | 0.066 ± 0.017 | 0.017 ± 0.017 | 0.018 ± 0.031 | -0.041 ± 0.032 |
| LSM difference ± SEM (95% CI) | 0.049 ± 0.023 (0.003, 0.095) | | 0.059 ± 0.035 (-0.011, 0.129) | |

AIS, aggregate improvement score; BVAS, Birmingham Vasculitis Activity Score; CI, confidence interval; CWS, cumulative worsening score; eGFR, estimated glomerular filtration rate; EQ-5D-5L, EuroQoL Group 5-Dimensions 5-Level questionnaire; GTI, Glucocorticoid Toxicity Index; LSM, least squares mean; SEM, standard error of the mean; SF-36, 36-Item Short Form Health Survey; UACR, urinary albumin to creatinine ratio. N' = Number of patients with observed data.

*Remission: BVAS of 0 and no receipt of glucocorticoids for vasculitis for 4 weeks before week 26.

†Sustained remission: remission at weeks 26 and 52 and no receipt of glucocorticoids for vasculitis for 4 weeks before week 52.

‡Relapse rates are based on the number of patients who achieved BVAS=0 any time during the 52-week treatment period.

§eGFR assessed only in patients with kidney involvement (based on BVAS) at baseline.

||UACR assessed only in patients with kidney involvement (based on BVAS) and UACR ≥10 mg/g creatinine at baseline.

‡GTI-CWS and GTI-AIS range from 0 to 410 and from -317 to 410, respectively. Higher scores on both measures indicate greater severity of toxic effects.

‡SF-36v2 Physical/Mental Component Summary scores range from 0 to 100, with higher scores indicating better quality of life.

‡EQ-5D-5L Index and Visual Analogue Scale ranges from less than 0 to 1, and 0 to 100, respectively, with higher scores indicating greater health utility.

Table 2: Efficacy outcomes in patients with newly diagnosed or relapsing granulomatosis with polyangiitis or microscopic polyangiitis from the ADVOCATE trial

Beeinträchtigung der Lebensqualität durch Digitale Ulzerationen, Raynaudsyndrom sowie Gastrointestinalbeteiligung bei Patienten/-innen mit Systemischer Sklerose nach autologer Stammzelltransplantation

Luisa Schneider¹, Jörg Henes¹, Ann-Christin Pecher¹

¹Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Hämatologie, Onkologie, klinische Immunologie und Rheumatologie, Tübingen

Einleitung:

Die Systemische Sklerose (SSc) ist ein rheumatologisches Krankheitsbild, welches nicht nur die Haut, sondern jedes Organ betreffen kann und somit erheblichen Einfluss auf Patientenmorbidity und -Mortalität hat (1). Das Raynaud-Phänomen (RP), digitale Ulzerationen (DUC) sowie gastrointestinale Beschwerden sind dabei häufige Krankheitsmanifestationen, die die Patienten im Alltag sowie in ihrer Lebensqualität deutlich beeinträchtigen können (2,3,4). Bisher bestehen nur eingeschränkte Therapieoptionen. Auch in Hinblick auf eine Verbesserung dieser Beschwerden im Rahmen einer autologen Stammzelltransplantation (HSCT) gibt es eine bisher nur unzureichende Datenlage.

Methoden:

Es wurden 35 Patienten/-innen (21 männlich, 14 weiblich) mit Systemischer Sklerose (34 diffus kutane SSc, 1 limitiert kutane SSc), welche im Zeitraum von 2012-2020 am Universitätsklinikum Tübingen eine HSCT erhielten, im Rahmen einer Single Center Analyse untersucht. Die Patienten/-innen wurden gebeten, Angaben zur Beeinträchtigung der Lebensqualität, verursacht durch DUC, RP sowie gastrointestinale Symptomatik anhand der Numerischen Ratingskala (NRS), zum Zeitpunkt der Konditionierung (Baseline) sowie 1,3,6,9,12,18,24, 30 und 36 Monate nach HSCT zu machen. Hierbei war 0 die geringste und 10 die stärkste Beeinträchtigung.

Ergebnisse:

Beeinträchtigungen im Alltag durch RP, DUC oder gastrointestinale Beschwerden traten zu jedem Zeitpunkt des Untersuchungszeitraums auf. Eine kontinuierliche Besserung dieser im zeitlichen Verlauf konnte nicht beobachtet werden.

Das RP zeigte auf der NRS eine durchschnittliche Beeinträchtigung des Alltags von 4,8 (Median: 5, Min: 0,5, Max:10) zum Konditionierungszeitpunkt. 36 Monate später betrug diese durchschnittlich 3,7 (Median: 3,5, Min:0, Max: 9,5).

Alltagsbeeinträchtigung durch DUC wurden auf der NRS mit durchschnittlich 3,9 (Median: 3, Min: 0, Max: 10) zur Konditionierung angegeben. Am Ende der Beobachtungszeit, 36 Monate später, betrug diese durchschnittlich 3,4 (Median: 3,5, Min: 0, Max: 9,5).

Bezüglich der gastrointestinalen Symptomatik betrug die Beeinträchtigung im Alltag anhand der NRS im Durchschnitt 2,6 (Median: 2, Min: 0, Max: 9), zum Zeitpunkt der Konditionierung, 36 Monate nach HSCT durchschnittlich 1,6 (Median:1, Min:0, Max:5,5).

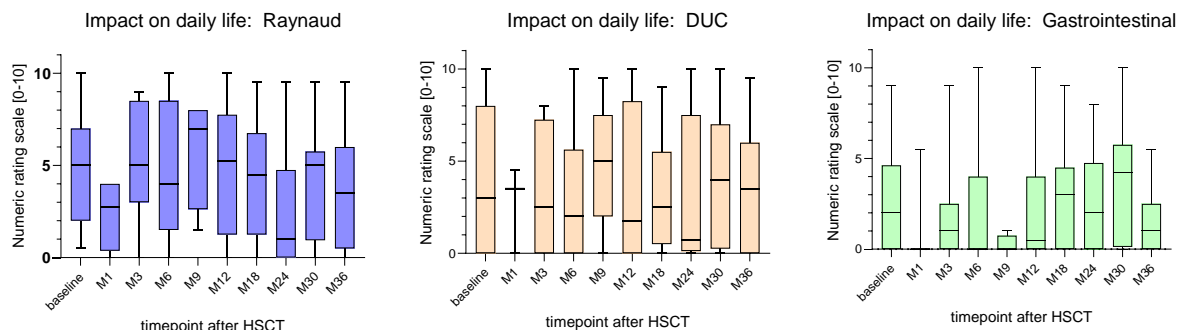


Abbildung 1: Boxplot mit der Angabe der Beeinträchtigung im Alltag durch RP, DUC, Gastrointestinalbeschwerden auf einer NRS (0-10, 0: ohne Beeinträchtigungen, 10: maximale Beeinträchtigungen) im Zeitraum ab Konditionierung bis Monat 36 nach HSCT.

Schlussfolgerung:

Auch wenn sich ein tendenzieller Rückgang auf der NRS zeigte, konnte kein signifikanter (DUC: $p=0,96$, RS: $p=0,63$, GI: $p=0,92$), positiver Einfluss der autologen Stammzelltransplantation in Bezug auf Beeinträchtigung der Lebensqualität durch RP, DUC oder gastrointestinale Symptomatik gezeigt werden. Jedoch sollte die nur geringe Patientenzahl im Fragebogen berücksichtigt werden. Weitere Untersuchung mit einem größeren Patientenkollektiv sind nötig. Umweltfaktoren und Begleitmedikation sind zu berücksichtigen.

Quellenangaben:

- (1) Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet*. 2017 Oct 7;390(10103):1685-1699. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30933-9. Epub 2017 Apr 13. PMID: 28413064.
- (2) Pauling JD, Saketkoo LA, Matucci-Cerinic M, Ingegnoli F, Khanna D. The patient experience of Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Jan 1;58(1):18-26. doi: 10.1093/rheumatology/key026. PMID: 29538754; PMCID: PMC6293480.
- (3) Hughes M, Bruni C, Ruaro B, Confalonieri M, Matucci-Cerinic M, Bellando-Randone S. Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *Presse Med*. 2021 Apr;50(1):104064. doi: 10.1016/j.lpm.2021.104064. Epub 2021 Feb 3. PMID: 33548375.
- (4) Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, Martinucci I, Bodini G, Ghio M, Savarino V. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Presse Med*. 2014 Oct;43(10 Pt 2):e279-91. doi: 10.1016/j.lpm.2014.03.029. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25179275.

Charakterisierung und Unterscheidung von Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis und Hypereosinophilem Syndrom anhand Manifestationsmustern

Anna-Sophie Schübler¹, Milosz Plikus², Johannes Lübke³, Johanna Schwaab⁴, Anna Lena Hohneck⁵, Norbert Blank⁶, Raoul Bergner⁷, Andreas Reiter⁴, Jan Leipe²

¹Universitätsmedizin Mannheim, V. Medizinische Klinik, Sektion Rheumatologie, Mannheim, Germany

²Universitätsmedizin Mannheim, V. Medizinische Klinik, Sektion Rheumatologie, Mannheim, Germany

³Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Hämatologie und Onkologie, III. Medizinische Klinik, Mannheim, Germany

⁴Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Hämatologie und Onkologie, III. Medizinische Klinik, Mannheim, Germany

⁵Universitätsmedizin Mannheim, Klinik für Kardiologie und Angiologie, I. Medizinische Klinik, Mannheim, Germany

⁶Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Sektion Rheumatologie, Heidelberg, Germany

⁷Klinikum Ludwigshafen, 4. Medizinische Klinik A – Nephrologie, Rheumatologie, Hämato-Onkologie, Ludwigshafen, Germany

Einleitung:

Die Eosinophilie-assoziierten Systemerkrankungen „Hypereosinophiles Syndrom (HES“, Eosinophile $>1,5 \times 10^9/l$) und „Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)“ manifestieren sich häufig mit schweren und teilweise überlappenden Organbeteiligungen (1). Diese Gemeinsamkeiten erschweren die differentialdiagnostische Abgrenzung zwischen HES und EGPA, was eine bedeutende klinische Herausforderung darstellt (2). Ziel dieser Arbeit war es, die charakteristischen Merkmale und Manifestationsmuster dieser beiden Krankheitsbilder innerhalb des Eosinophilie-Spektrums zu untersuchen. Diese detaillierte Charakterisierung soll die diagnostische Einordnung erleichtern und die Grundlage für eine optimierte leitlinien-gerechte Therapie schaffen.

Methoden:

In dieser multizentrischen (Mannheim, Heidelberg, Ludwigshafen), interdisziplinären (Rheumatologie, Hämatologie) Studie wurden 73 Patienten mit HES und 122 Patienten mit EGPA detailliert charakterisiert. Die Diagnosen HES und EGPA wurden auf Basis der aktuellen Klassifikationskriterien von Experten des jeweiligen Fachgebietes gestellt. Die Analyse konzentrierte sich hier auf Organmanifestationen. Die statistischen Analysen wurden u.a. mittels Chi-Quadrat- und Fisher's Exact Test in RStudio© durchgeführt, um Odds Ratios und deren Konfidenzintervalle zu bestimmen.

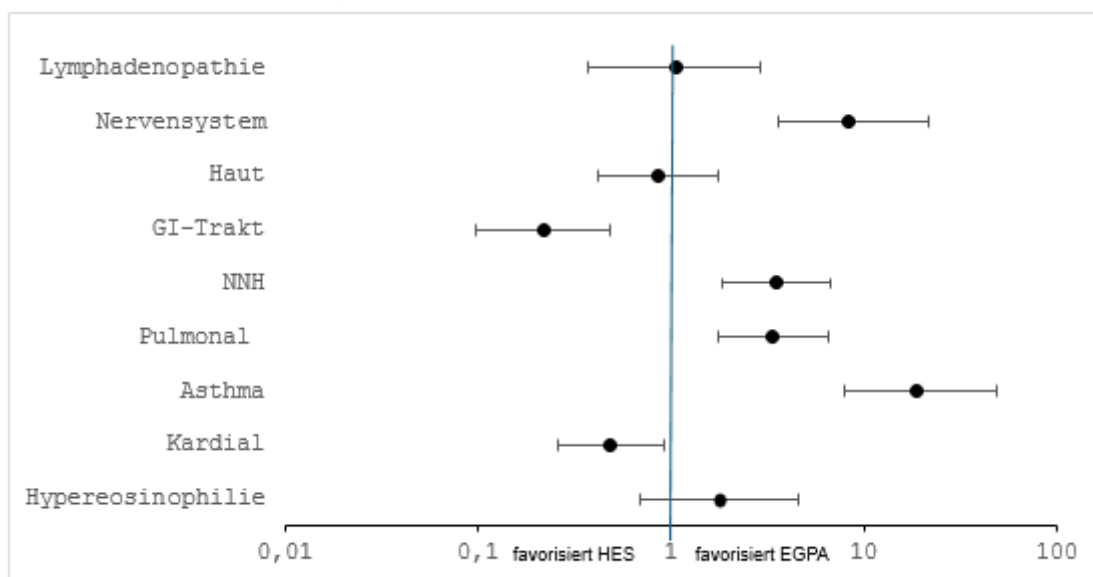
Ergebnisse:

Demografisch waren die HES- und EGPA-Patientengruppen bezüglich Alter (Median 49 bzw. 55 Jahre) und Geschlecht (43 % bzw. 57 % Frauen) ähnlich. Die durchgeführten Analysen ergaben zum Teil signifikante Unterschiede in den Manifestationsmustern zwischen HES und EGPA. Manifestationen im Gastrointestinaltrakt waren signifikant stärker mit HES assoziiert (OR 0,22, 95% CI 0,098 – 0,49; $p < 0,0001$), ähnlich verhielt es sich mit kardialen Manifestationen (OR 0,49, 95% CI 0,26 – 0,92; $p = 0,025$). Dagegen waren Asthma bronchiale (OR = 18,66; 95% CI: 7,90 – 48,74; $p < 0,0001$), andere pulmonale Manifestationen wie Infiltrate und Rundherde (OR = 3,35; 95% CI: 1,75 – 6,52; $p = 0,0001$), Nasennebenhöhlenmanifestationen (OR = 3,53; 95% CI: 1,84 – 6,80; $p < 0,0001$) und neurologische Manifestationen (OR = 8,31; 95% CI: 3,57 – 21,82; $p < 0,0001$) signifikante Indikatoren für eine EGPA (Abb. 1). Eine Hypereosinophilie (Eosinophilenanteil $> 10\%$, bzw. Eosinophile $> 1,5 \times 10^9/l$) war bei EGPA nicht signifikant häufiger (90,2% vs. 83,6%) und eine Hautmanifestation ähnlich häufig (24,6 % vs. 27,4 %).

Schlussfolgerung:

Unsere Studie zeigt interessante Unterschiede in den Manifestationsmustern von HES und EGPA, die potenziell für differenzialdiagnostische Entscheidungen relevant sein können, z.B. auch in Fällen, in denen der Nachweis einer Vaskulitis nicht gelingt. Diese Erkenntnisse könnten zusammen mit weiteren Studienergebnissen dazu beitragen, Diagnose- und Therapiekonzepte zu optimieren.

Abb. 1. Odd Ratios (95% CIs) für Manifestation einer EGPA



Hypereosinophilie (Eosinophilenanteil $> 10\%$), NNH = Nasennebenhöhlen-Beteiligung (i.d.R. chron. Sinusitiden), Pulmonal = pulmonal Manifestationen (i.d.R. flüchtige Infiltrate und Rundherde)

Quellenangaben:

1. Khoury P, Akuthota P, Kwon N, Steinfeld J, Roufosse F. HES and EGPA: Two Sides of the Same Coin. *Mayo Clin Proc* 2023; 98(7):1054–70. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.02.013.
2. Wang SA, Orazi A, Gotlib J, Reiter A, Tzankov A, Hasserjian RP et al. The international consensus classification of eosinophilic disorders and systemic mastocytosis. *Am J Hematol* 2023; 98(8):1286–306. doi: 10.1002/ajh.26966.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren sind mit einer Veröffentlichung des Abstracts einverstanden.

Komplementfaktor- und Antikörperspiegel unter Therapie mit Anifrolumab mit SLE in einer monozentrischen Kohorte: Was bedeutet das für die klinische Praxis?

Jan Rademacher¹, Peter Korsten^{1,2}

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Nephrologie und Rheumatologie, Göttingen, Germany

²St. Josef Stift, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Sendenhorst, Germany

Einleitung:

Der Typ-I-Interferon-Rezeptorantikörper Anifrolumab wird zur Behandlung des Systemischen Lupus erythematodes (SLE) eingesetzt (1). Gängige Scores zur Beurteilung der Krankheitsaktivität wie der SLEDAI beruhen neben den klinischen Organbeteiligungen auch auf serologischen Parametern wie Komplementverbrauch und Anti-dsDNA-Antikörpern (AK) (2). Die Zulassungsstudien TULIP-1 und TULIP-2 belegen eine gute Wirksamkeit auf zahlreiche Manifestationen des SLE, mit jedoch nur geringen Änderungen von Komplement und AK (1, 3). An unserer SLE-Kohorte haben wir untersucht, welchen Einfluss Anifrolumab auf die Serologie unter Berücksichtigung der klinischen Krankheitsaktivität nimmt.

Methoden:

Es erfolgte eine retrospektive Untersuchung von Patient:innen mit SLE, die seit Januar 2022 in der Klinik für Nephrologie und Rheumatologie der Universitätsmedizin Göttingen mit Anifrolumab behandelt wurden. Demografische und klinische Daten wurden erfasst und die Komplementfaktor C3c/C4- und AK-Spiegel während des ersten Therapiejahres ausgewertet. Baseline- und zuletzt erfasster (maximal 12 Monate nach Therapiebeginn) SLEDAI-2K und SLE-DAS wurden verglichen. Die prozentuale Veränderung der Komplementfaktor- und Antikörperspiegel wurde über den Therapiezeitraum beobachtet.

Ergebnisse:

Die Daten von 13 Patient:innen (11 weiblich) mit einem Alter von 53 (31-78) Jahren wurden ermittelt. Die Erkrankungsdauer lag bei 10 (2-18) Jahren. 100% waren ANA-positiv, 77% (10) hatten nachweisbare anti-dsDNA-AK. Die Therapiedauer mit Anifrolumab betrug bis März 2024 im Median 9 (1 – 22) Monate. Der Baseline-SLEDAI lag bei 10 (8 – 24). C3c war bei 7 (53,8%), C4 bei 8 (61,5%) Patient:innen erniedrigt. Weder bei normwertigen noch erniedrigten Konzentrationen zeigte sich ein Komplementfaktor-Anstieg unter Anifrolumab. Zur Baseline waren anti-dsDNA-AK bei 7 (53,8%) Patient:innen erhöht, unter Anifrolumab-Therapie stiegen die AK an (bei 4, 30,8%) oder blieben stabil erhöht (bei 3, 23,1%). Eine Patientin wies erst im Therapieverlauf AK oberhalb des Normwerts auf.

Der zuletzt (bzw. nach 12-monatiger Therapie) berechnete SLEDAI lag bei 8 (2 - 20), mit einer Verbesserung in 10 Patient:innen (77%). In vier Fällen bestand SLEDAI Low-Disease Activity lediglich aufgrund des persistierenden Komplementverbrauchs und der positiven anti-dsDNA-AK.

Schlussfolgerung:

Anifrolumab konnte in unserer Kohorte die klinische Krankheitsaktivität bei den meisten Patient:innen reduzieren, hatte allerdings kaum Einfluss auf die Serumkonzentration von Komplementfaktoren und Anti-dsDNA-Antikörper. Diese Diskrepanz erschwert die Einschätzung der Krankheitsaktivität anhand geläufiger Scoring-Systeme und in der klinischen Praxis. Bei der Beurteilung von Aktivitätsscores sollte der Wirkmechanismus der eingesetzten Therapien berücksichtigt werden, entscheidend ist die Einschätzung der klinischen Domänen des SLE.

Quellenangaben:

1 Morand Eric F. et al. Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine* **382**, 211–221 (2020).

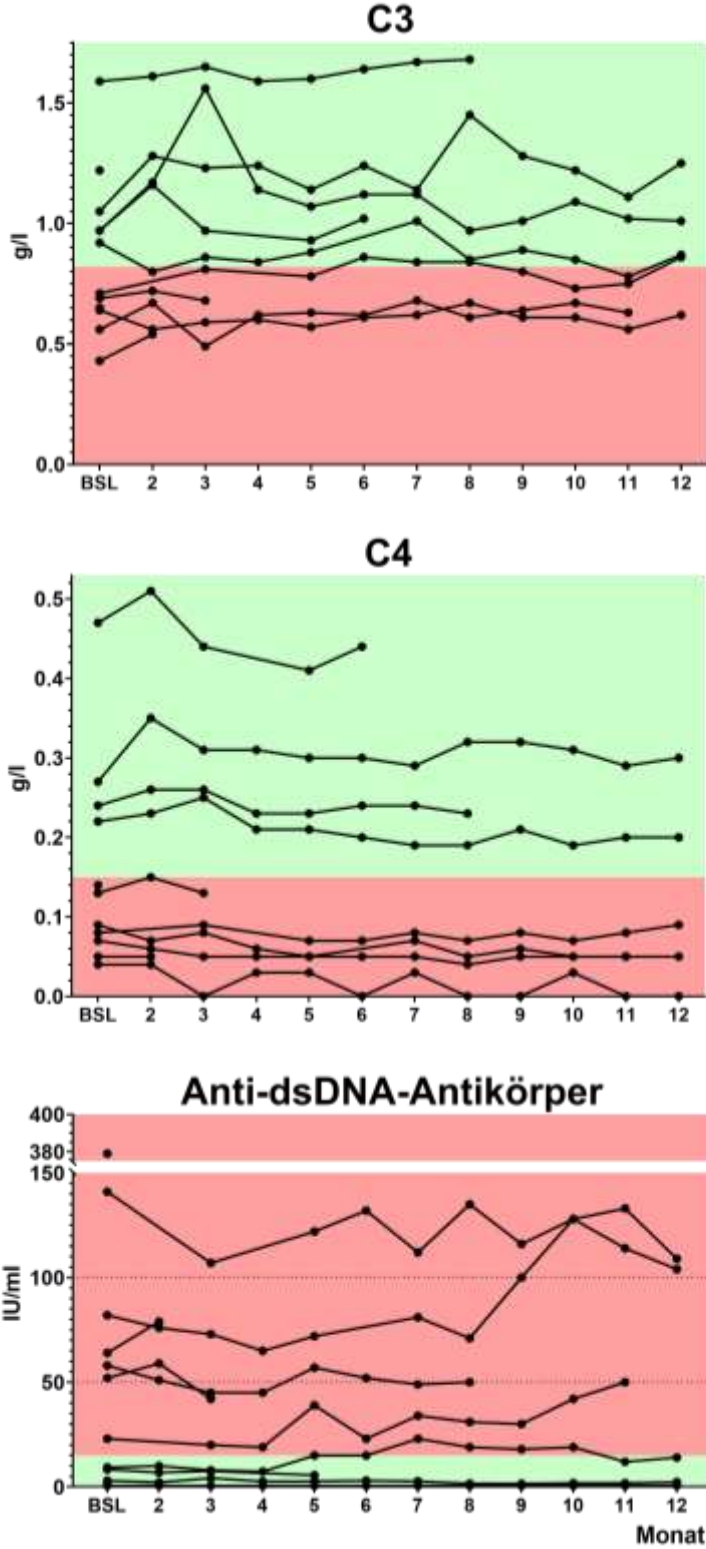
2 Gladman, D. D., Ibañez, D. & Urowitz, M. B. Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. *J Rheumatol* **29**, 288–291 (2002).

3 Furie, R. A. et al. Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Rheumatology* **1**, e208–e219 (2019).

Offenlegungserklärung:

Die Autoren geben keine Interessenskonflikte an.

Abbildung 1: Komplement und Anti-dsDNA-Antikörper-Konzentrationen



Schlafapnoesyndrom als häufige Ursache der Fatigue beim primären Sjögren-Syndrom:
Zwischenanalyse einer Therapiestudie

Anna Kuhn¹, Magdalena Seng¹, Sebastian Fährndrich², Björn Frye², Reinhard E. Voll¹, Stephanie Finzel¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Freiburg, Germany

²Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Pneumologie, Freiburg, Germany

Einleitung:

Eine häufige und schwierig zu behandelnde Komorbidität des primären Sjögren-Syndroms (pSS) ist die Fatigue. Diese ist nicht selten mit einem Schlafapnoe-Syndrom (SAS) vergesellschaftet. Die vorliegende Interimsanalyse untersucht, wie häufig das SAS bei Patienten mit pSS auftritt und inwiefern sich die Fatigue bei pSS-Patienten mit SAS durch gezielte Behandlung bessern lässt. Das vorliegende Abstract umfasst die Monat 3- und 6-Daten der eingeschlossenen Patienten von 2019 bis März 2024. Die Kohorte der pSS-Patienten wird verglichen mit einer Kohorte von Patienten mit SAS ohne rheumatologische Grunderkrankung (SAS+) sowie mit einer Kohorte von Patienten mit Psoriasisarthritis (PsA).

Methoden:

Aus der Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Universitätsklinikum Freiburg wurden bisher 19 Patienten mit pSS (Alter $59,26 \pm 10,62$) und 10 Patienten mit PsA (Alter $56,50 \pm 8,82$) auf Vorhandensein eines SAS untersucht. Eine Therapie mit Lagerungskissen oder C-PAP wurde ab einem Apnoe-Hypopnoe-Index von $>5/h$ eingeleitet. 12 Patienten mit SAS (Alter $58,42 \pm 10,33$) bildeten eine Kontrollkohorte. Bei den Visiten zum Einschluss (BL), nach 3 Monaten (M3) und nach 6 Monaten (M6) wurden CRP, visuelle Analogskala für Schmerz- und Lebensqualität, Depression (PHQ-9), Fatigue (FACIT) und Einschlafneigung (EPS) erhoben. Bei den pSS-Patienten zusätzlich auch ESSDAI und ESSPRI. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als signifikant gewertet.

Ergebnisse:

Bei 10 pSS-Patienten wurde ein SAS diagnostiziert, davon wurden 8 (pSS+) mit C-PAP oder Lagerungskissen therapiert. Bei 4 PsA-Patienten wurde ein SAS diagnostiziert, davon wurden 3 (PsA+) mit C-PAP therapiert. Alle SAS+ wurden mit C-PAP behandelt. Zu BL litten Patienten aller Kohorten unter starker Fatigue. Die Müdigkeit verbesserte sich signifikant bei den SAS+ zwischen BL und M3 sowie zwischen BL und M6. Sie verbesserte sich auch signifikant bei den pSS+ zwischen BL und M3 und bei den PsA+ zwischen BL und M6. Der ESSDAI verbesserte sich signifikant bei den pSS+ zwischen

BL und M6. Der Depressivitätsindex verbesserte sich signifikant bei den PsA+ zwischen BL und M3 und BL und M6. Mittelwerte und Standardabweichungen sowie p-Werte sind in Tabelle 1 dargestellt.

Schlussfolgerung:

Jeder zweite Patient mit pSS litt unter einem SAS, was im Bereich publizierter Analysen liegt (1). Unter adäquater SAS-Therapie besserten sich die Fatigue und Krankheitsaktivität (ESSDAI) signifikant. Die hohe Prävalenz des SAS bei pSS und das gleichzeitig gute Therapieansprechen dürften ein generelles SAS-Screening bei pSS-Patienten rechtfertigen. Da die Studie noch rekrutiert, bleibt die endgültige Auswertung abzuwarten.

Quellenangaben:

1 Jülich M Mod Rheumatol. 2019

| | | Baseline (MW±SD) | Monat 3 (MW±SD) | Monat 6 (MW±SD) | p-Werte Monat 3 | p-Werte Monat 6 |
|---------------|------|---------------------|--------------------|--------------------|-----------------|-----------------|
| ESSDAI | pSS+ | 9,75±4,80 | 10,14±5,30 | 7,00±5,34 | 0,431 | 0,037 |
| | pSS- | 10,91±3,08 | 9,20±4,42 | 12,00±4,80 | 0,168 | 0,794 |
| | PsA+ | 0±0 | 4,00±3,46 | 2,00±3,46 | 0,184 | 0,423 |
| | PsA- | 7,29±6,13 | 4,00±4,93 | 4,00±4,24 | 0,147 | 0,053 |
| | SAS+ | 0,58±1,38 | 1,42±2,91 | 0,00±0,00 | 0,288 | 0,363 |
| FACIT | pSS+ | 25,50±5,81 | 31,29±8,73 | 31,40±10,99 | 0,033 | 0,105 |
| | pSS- | 28,09±5,13 | 28,73±11,72 | 26,71±11,66 | 0,770 | 0,100 |
| | PsA+ | 30,33±5,51 | 41,33±7,51 | 42,67±4,93 | 0,118 | 0,014 |
| | PsA- | 27,14±10,09 | 31,00±10,94 | 27,80±16,18 | 0,233 | 0,871 |
| | SAS+ | 28,92±10,09 | 36,75±10,88 | 34,60±10,04 | 0,011 | 0,017 |
| PHQ-9 | pSS+ | 11,13±2,70 | 9,57±3,69 | 10,60±5,59 | 0,435 | 0,794 |
| | pSS- | 10,90±5,23 | 10,09±4,81 | 9,29±5,85 | 0,694 | 0,685 |
| | PsA+ | 10,00±2,65 | 3,33±1,53 | 2,67±0,58 | 0,031 | 0,048 |
| | PsA- | 10,29±5,94 | 8,71±6,50 | 9,00±5,96 | 0,280 | 0,662 |
| | SAS+ | 11,20±6,09 | 7,00±5,70 | 6,29±4,57 | 0,072 | 0,156 |

Tabelle 1: SAS: Schlafapnoesyndrom; pSS+: primäres Sjögren-Syndrom mit Schlafapnoesyndrom; pSS-: primäres Sjögren-Syndrom ohne Schlafapnoesyndrom; PsA+: Psoriasisarthritis mit Schlafapnoesyndrom; PsA-: Psoriasisarthritis ohne Schlafapnoesyndrom. MW: Mittelwert; SD: standard deviation. ESSDAI: EULAR Sjögren's syndrome disease activity index. FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy. PHQ-9: patient health questionnaire-9. Fettgedruckte Werte sind statistisch signifikant.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren haben keine Interessenskonflikte in Bezug auf den Abstract.

Digital unterstütztes patientenzentriertes Monitoring von Patient*innen mit idiopathisch entzündlichen Myopathien

Felix Seese¹, Pia Roscher¹, Manuel Grahammer², Julia Greenfield³, Sebastian Kuhn³, Georg Schett¹, Anna-Maria Liphardt¹, Johannes Knitza^{1,3}

¹Medizinische Klinik 3, Friedrich Alexander University Erlangen-Nürnberg and Universitätsklinikum Erlangen, Erlangen

²Abaton GmbH, Berlin

³Institut für Digitale Medizin, Universitätsklinikum Marburg, Marburg

Einleitung:

Die Beurteilung der Muskelfunktion ist von zentraler Bedeutung für die klinische Bewertung von Patient*innen mit idiopathisch entzündlichen Myopathien (IIM). Der manuelle Muskeltest (MMT-8), der traditionell als Goldstandard hierfür galt, wurde wegen seiner Subjektivität, seiner begrenzten Sensitivität und seiner Untersucherabhängigkeit kritisiert. Ein digitales patientenzentriertes Monitoring ermöglicht eine genauere Überwachung der Krankheitsaktivität und verringert gleichzeitig die Belastung der Patient*innen. Ziel dieser Studie war es, ein digital unterstütztes patientenzentriertes Monitoring von Patient*innen mit idiopathisch entzündlichen Myopathien zu untersuchen.

Methoden:

Zusätzlich zur Goldstandard-Untersuchung der Myositis-Krankheitsaktivität wurden den Patient*innen zwei Funktionstests zur Bewertung der Muskelausdauer der oberen Extremitäten (modifizierter Barré-Test; 10-maliges Heben der Arme) und der unteren Extremitäten (60 Sekunden Sit-to-Stand (STS); Mingazzini-Test) zur Auswahl vorgelegt. Durch einen gemeinsamen Entscheidungsprozess (SDM) wurde für jede Extremität ein Test ausgewählt und die Patient*innen konnten wählen, ob sie die Testergebnisse wöchentlich auf Papier oder über eine medizinische App (ABATON) aufzeichnen wollten. Die korrekte Durchführung der Tests und die Anzahl der Wiederholungen wurden von der medizinischen Fachkraft zu Beginn (T0) und bei der Nachuntersuchung nach 3 Monaten (T3) bewertet. Es wurde eine Intraklassenkorrelation mit 95 % Konfidenzintervallen berechnet und die Adhärenz bewertet.

Ergebnisse:

28 IIM-Patient*innen wurden eingeschlossen (67,9%; 19/29 weiblich). Das Durchschnittsalter betrug 57,4 ± 12,9 Jahre. 23/28 (82,1%) entschieden sich für die Nutzung der medizinischen App. 5/28 (17,9

%) zogen es vor, die Ergebnisse auf Papier zu erfassen. Der mittlere MMT-8-Score betrug 69,8/80 (95%CI 73,01-66,62). Alle Patient*innen wählten den modifizierten Barré-Test zur Beurteilung der Muskelfunktion der oberen Extremität. 60,7 % (17/28) wählten den Mingazzini-Test und 39,3 % (11/28) den 60-Sekunden-STS zur Beurteilung der Muskelfunktion der unteren Extremität. Die Gesamtübereinstimmung zwischen HCP und Patient bei der Wiederholungszahl war zu Beginn (1,00) und bei der Nachuntersuchung (0,99) ausgezeichnet und variierte nicht zwischen den einzelnen Tests. Die T0- und T3-Übereinstimmung für den modifizierten Barré-Test lag bei 1,00 und 0,99, für den Mingazzini-Test bei 1,00 und 1,00 und für den 60-Sekunden-STS bei 1,00 und 0,99. Im Durchschnitt lag die Monitoring Adhärenz der Patient*innen bei 6,9/12 Wochen. Die durchschnittliche wöchentliche App-Adhärenz betrug 56,0 %.

Schlussfolgerung:

Unsere Ergebnisse unterstreichen das Potenzial eines digitalen Monitorings und eigenständig durchgeführten Funktionstests von IIM-Patient*innen. Weitere Studien sind erforderlich, um diese ersten vielversprechenden Ergebnisse zu bestätigen.

Offenlegungserklärung:

MG ist CEO der Abaton GmbH. Die anderen Autor*innen geben keine COI an.

Mikro- und makrovaskuläre Auffälligkeiten bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes – neue Daten aus der Systemic LUPus erythematosus associated CARDiovascular risk (LUPCARD) – Kohorte

Konstantinos Triantafyllias^{1,2}, Felix Tietze¹, Andreas Schwarting^{1,2}

¹Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, Bad Kreuznach

²Johannes Gutenberg Universitätsmedizin Mainz, Rheumatologie und klinische Immunologie, Mainz

Einleitung:

PatientInnen mit systemischem Lupus erythematodes (SLE) weisen verglichen mit gesunden Personen ein erhöhtes und frühzeitiges Auftreten kardiovaskulärer (CV) Ereignisse auf (1, 2). Daten zu geeigneten Assessmentinstrumenten und Surrogatmarkern sind jedoch noch immer rar (3). Ziel der Studie war es, neuartige CV- und zerebrovaskuläre (CVB) Marker wie die Retinal Vessel Analysis (RVA) neben etablierten Surrogatparametern wie der aortalen Steifigkeit und der Carotis-Sonographie in einer großen SLE-Kohorte zu untersuchen. Darüber hinaus wurden Korrelationen dieser Marker mit krankheits- und patientenbezogenen Merkmalen sowie traditionellen CV-Risikofaktoren (CVRF) betrachtet.

Methoden:

Die LUPCARD-Studie fokussiert sich auf das CV-Risiko bei gemäß EULAR/ACR-Kriterien für SLE diagnostizierten PatientInnen. PatientInnen und gesunde KontrollprobandInnen erhielten Messungen der Carotis-femoralis-Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV), Sonographien der Arteria carotis communis (CCA) und Arteria carotis interna (ICA) zum Plaquenachweis und zur Bestimmung von Carotis-intima-Media-Dicke (cIMT) sowie Widerstands- und Pulsatilitätsindices (RI, PI). Außerdem wurde eine RVA zur Bestimmung des arteriovenösen Verhältnisses (AVR) durchgeführt (Abb. 1).

Ergebnisse:

Es wurden 185 SLE-PatientInnen [89,2% weiblich, 53 Jahre (41-59, IQR)] und 88 gesunde KontrollprobandInnen [84,1% weiblich, 51 Jahre (37-58, IQR)] rekrutiert. CCA-RI [0,75 (0,7-0,8, IQR) vs. 0,72 (0,69-0,76, IQR); p=0,016] und ICA-RI [0,67 (0,61-0,73, IQR) vs. 0,6 (0,55-0,68, IQR); p<0,001], sowie CCA-PI [1,65 (1,44-2, IQR) vs. 1,54 (1,32-1,82, IQR); p=0,029] und ICA-PI [1,23 (1,03-1,53) vs. 0,96 (0,85-1,28); p<0,001] waren in der PatientInnengruppe jeweils signifikant höher. Zudem wiesen SLE-PatientInnen statistisch signifikant mehr Karotisplaques (45,5 %, vs. 14,8 %; p=0,026) und höhere cfPWV-Werte auf, die jedoch die Signifikanz knapp verfehlten [7,1 m/s (6,1-8,5, IQR) vs. 6,72 (6-7,7, IQR); p=0,08]. Bei PatientInnen korrelierte der CCA-RI mit erhöhtem CRP (p=0,05). Die cfPWV

assoziierte signifikant mit klassischen CVRF wie Alter ($\rho=0,528$; $p<0,001$), mittlerem arteriellem Druck ($\rho=0,381$; $p<0,001$), Hyperlipidämie ($\rho=0,329$; $p<0,001$) und der AVR (invers: $\rho=-0,365$; $p<0,001$). Die AVR korrelierte signifikant mit dem Flow-velocity-integral ($\rho=0,26$; $p=0,03$) sowie dem diastolischen Fluss der CCA ($r=0,25$; $p=0,037$).

Schlussfolgerung:

Wir konnten zeigen, dass SLE-PatientInnen signifikant höhere PI und RI sowie mehr Plaquebildung der Carotiden aufweisen als KontrollprobandInnen. RVA und Dopplerparameter der CCA zeigten Zeichen subklinischer Mikroangiopathien und könnten damit zur Erkennung kardiovaskulärer Erkrankungen in frühen Stadien beitragen. Die untersuchten Surrogatparameter könnten für das CV-/CVB-Screening wertvoll sein und die SLE-Prognose insgesamt verbessern helfen.

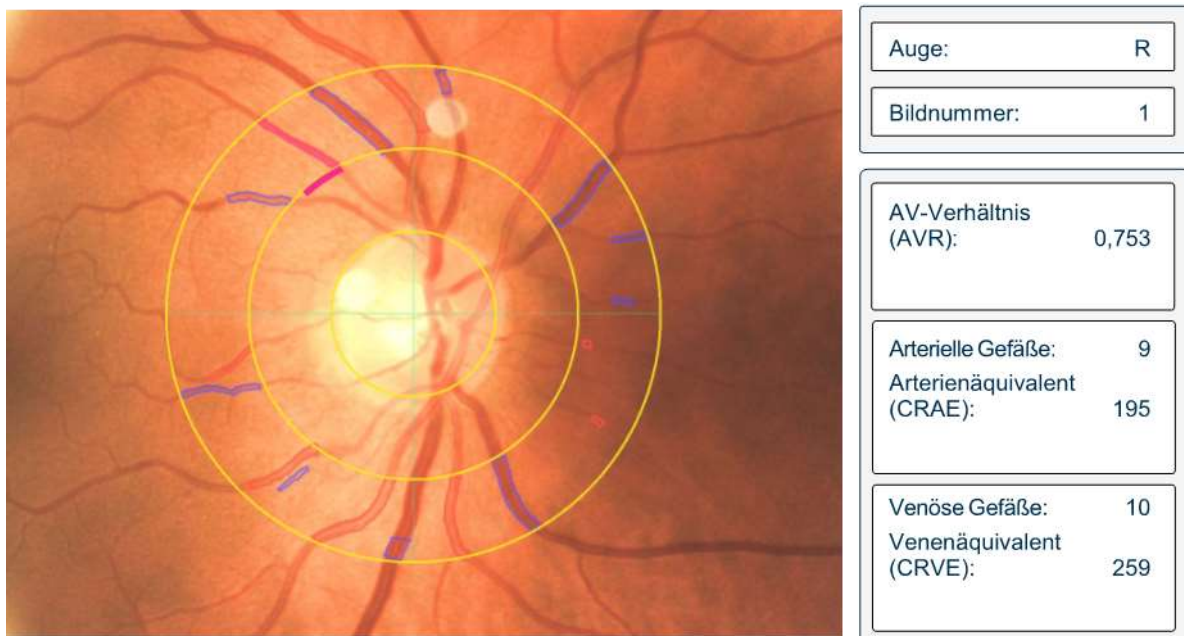


Abb. 1: Auffälliger RVA-Befund des rechten Auges einer 64-jährigen SLE-Patientin: AVR<0,78, assoziiert mit hohem CV- und CVB-Risiko (4).

Quellenangaben:

1. Tsokos GC. Systemic Lupus Erythematosus. NEJM. 2011;365(22):2110-21.
2. Stortz M, Triantafyllias K, Schwarting A, Weinmann-Menke J. Vascular stiffness: influencing factors on carotid-femoral pulse wave velocity in systemic lupus erythematosus Clin Exp Rheumatol. 2020;Jan-Feb;38(1)::74-81.
3. Triantafyllias K, Thiele LE, Cavagna L, Baraliakos X, Bertsias G, Schwarting A et al. Arterial Stiffness as a Surrogate Marker of Cardiovascular Disease and Atherosclerosis in Patients with Arthritides and Connective Tissue Diseases: A Literature Review. Diagnostics (Basel). 2023;13(11).
4. Seidemann SB, Claggett B, Bravo PE, Gupta A, Farhad H, Klein BE, et al. Retinal Vessel Calibers in Predicting Long-Term Cardiovascular Outcomes: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation. 2016 Nov 1;134(18):1328-1338.

Assoziation von Diagnoseverzögerung und schlechterem allgemeinen Gesundheitszustand bei PatientInnen mit primärem Sjögren-Syndrom: eine Querschnittsstudie

Anna Meinecke¹, Kerstin Kreis¹, Paul Olson¹, Juliana Rachel Hoepfer¹, Diana Ernst¹, Kirsten Hoepfer¹, Torsten Witte¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Rheumatologie und Immunologie, Hannover, Germany

Einleitung:

Das Sjögren-Syndrom ist eine chronische Autoimmunerkrankung, die durch eine chronische Entzündung exokriner Drüsen gekennzeichnet ist. Da die Symptome oft unspezifisch sind, wird die Diagnose meist mit erheblicher Verzögerung gestellt.

Methoden:

In die Studie wurden Patienten aus der rheumatologischen Ambulanz der Medizinischen Hochschule Hannover eingeschlossen, ≥ 18 Jahre alt und mit der Diagnose eines primären Sjögren-Syndroms (ICD-10 M35.0) seit mindestens 12 Monaten. Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens wurden demographische Daten und Details über die Symptome und Therapien erhoben sowie Fragen zur emotionalen Belastung, der Auswirkung der Erkrankung auf das Alltagsleben und zum allgemeinen Gesundheitszustand, gemessen anhand einer Skala von 0-100 (100 = sehr guter Gesundheitszustand), gestellt. Die generelle Leistungsfähigkeit wurde anhand einer vier-Punkte Likert-Skala erfasst, welche zwischen keinem bis großen negativen Einfluss rangierte. Die deskriptiven Analysen sowie die statistischen Tests erfolgten mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 28.0.1.0.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 279 PatientInnen mit primärem Sjögren-Syndrom eingeschlossen, davon waren 82,8% weiblich. Die Fragebogenauswertung ergab, dass die schwersten limitierenden Faktoren im Alltag Fatigue (59,5%), Gelenk- und Muskelschmerzen (56,4%) sowie trockene Augen (53,7%) und trockener Mund (43,6%) sind. Das Durchschnittsalter bei Diagnosestellung lag bei 52,3 Jahren mit einer durchschnittlichen Diagnoseverzögerung seit Beginn der ersten Symptome von 6,3 Jahren. Die Studienteilnehmer wurden entsprechend der Diagnoseverzögerung nach dem Median in zwei Gruppen eingeteilt ($> / \leq 2$ Jahre bis zur finalen Diagnose).

In Bezug auf die generelle Leistungsfähigkeit gaben PatientInnen mit längerer Diagnoseverzögerung (> 2 Jahre) häufiger einen negativen Effekt an (78,6%) als diejenigen mit einer Diagnosestellung innerhalb von 2 Jahren (56,9%, $p=0.012$). Ebenso wurde der generelle Gesundheitszustand von

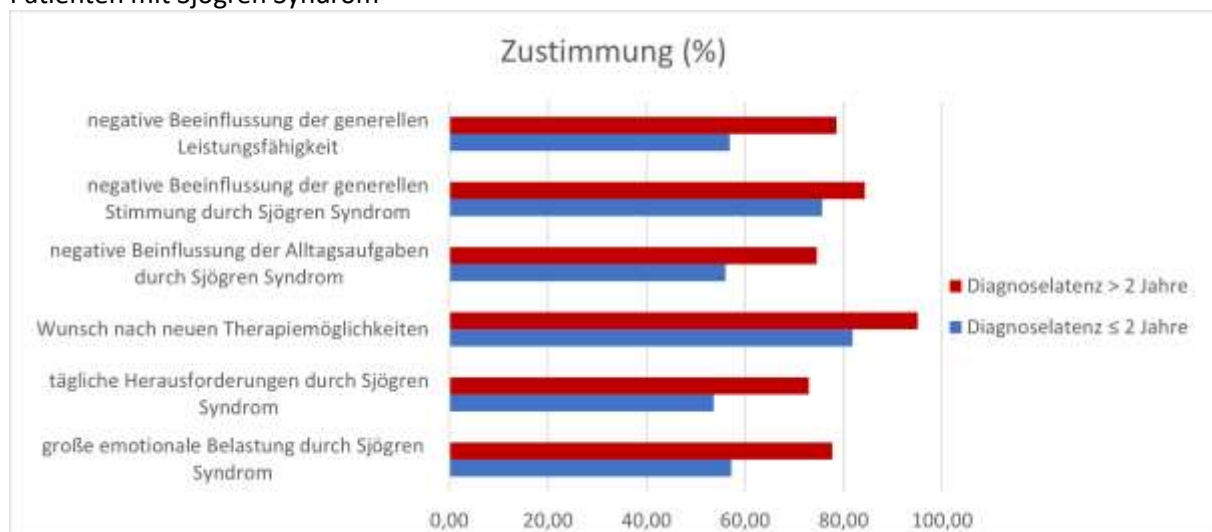
Studienteilnehmern mit längerer Diagnoseverzögerung um 9,93 Punkte negativer eingeschätzt (95%-Konfidenzintervall [-15.55; -4.31], $p < 0.001$).

Zusätzlich waren PatientInnen mit einer längeren Diagnoseverzögerung häufiger emotional belastet (77,7%) als Studienteilnehmer mit einer kürzeren Diagnoseverzögerung (57,2%, $p < 0,001$).

Table 1: Patientencharakteristika

| | |
|--|---------------------|
| Geschlecht | n=279 (%) |
| Frauen | 231 (82.8) |
| Männer | 48 (17.2) |
| Nationalität | n=274 (%) |
| Deutsch | 264 (96.4) |
| Andere | 10 (3.6) |
| Genereller Gesundheitsstatus | |
| Alle Patienten, Mittelwert (n=276) | 53.8 (± 23.1) |
| Diagnostische Verzögerung ≤ 2 Jahre, Mittelwert (n=129) | 58.2 (± 23.1) |
| Diagnostische Verzögerung > 2 Jahre, Mittelwert (n=122) | 48.2 (± 22.1) |
| Alter | |
| Aktuelles Alter (n=279) | 60.1 (± 14.0) |
| Alter bei Symptombeginn (n=255) | 45.8 (± 15.1) |
| Alter bei Diagnosestellung (n=276) | 52.3 (± 14.0) |
| Diagnoselatenz | n=254 |
| Mittelwert | 6.3 (± 9.0) |
| Median | 2.0 |

Abbildung 1: Auswirkung der Diagnoselatenz auf die emotionale Belastung und das Alltagsleben der Patienten mit Sjögren Syndrom



Schlussfolgerung:

Die Latenz zwischen den ersten Erkrankungssymptomen und der Stellung der Diagnose des Sjögren-Syndroms beträgt im Mittel 6,3 Jahre. Eine Diagnoseverzögerung von > 2 Jahren ist mit einem signifikanten negativen Effekt auf den von den PatientInnen berichteten generellen Gesundheitszustand verbunden.

Offenlegungserklärung:

Die Studie wurde mit finanzieller Unterstützung von der Novartis Pharma GmbH durchgeführt, ohne dass dies irgendeinen Einfluss auf die wissenschaftliche Arbeit hatte.

Untersuchungen peripapillärer und cornealer Veränderungen beim primären Sjögren Syndrom

Efim Sinicin¹, Gyde Tadsen², Irene Oluwatoba-Popoola³, Christian Mardin⁴, Bettina Hohberger⁴, Torsten Witte^{3,5}, Carsten Framme⁶, Katerina Hufendiek⁶, Diana Ernst⁵

¹MHH, Augenheilkunde, Ha

²MHH, Augenheilkunde/Rheumatologie, Han

³Hannover, Hannover, Germany

⁴Erlangen, Erlangen, Germany

⁵MHH, Rheumatologie, Hannover, Germany

⁶MHH, Augenheilkunde, Hannover, Germany

Einleitung:

Das primäre Sjögren Syndrom (pSS) hat verschiedene Organmanifestationen. Eine davon sind entzündliche Veränderungen am Auge, welche zu einer Änderung des Hornhauttropismus und einer Schädigung des Trigemminusnervs führen können. Dies könnte mit dem Verlust von retinalen Nervenfasern z.B. der des subbasalen Hornhautnervengeflechts (SNP) korrelieren. Ziel unserer Studie war es, die Hornhaut- und Sehnervenmetrik sowie die peripapilläre Mikrovaskularisation zu untersuchen und potenzielle okuläre Biomarker für neuro-/mikrovaskuläre Veränderungen bei Patienten mit pSS zu identifizieren.

Methoden:

Mit Hilfe der konfokalen In-vivo-Hornhautmikroskopie (IVCCM) (Heidelberg Retina Tomograph Rostock Cornea Module - HRT III RCM) wurden prospektiv Bilder der zentralen Hornhaut von 48 Augen mit klinisch diagnostiziertem pSS und 38 Augen altersgleicher gesunder Kontrollen aufgenommen. Die Nervenfasernlänge (CNFL), die Faserdichte (CNFD), die Verzweigungsdichte (CNBD), die Gesamtfaserverzweigungsdichte (CTBD), die Faserfläche (CNFA), die Faserbreite (CNFW) und die fraktale Dimension (CNFrac) wurden mit der Software ACC Metrics gemessen. OCTA- und SD-OCT-Scans wurden mit SPECTRALIS® II (Heidelberg Engineering, Deutschland) erstellt. RNFL und BMO wurden mit der integrierten Software analysiert. Peripapilläre OCTA-Bilder (2,9x2,9 mm) wurden mit dem Erlangen-Angio-Tool ausgewertet. Die peripapilläre Gefäßflächendichte (pVAD) wurde auf der Ebene des Nervenfaserschichtplexus (NFLVP) im innersten Kreis c1 gemessen.

Ergebnisse:

Patienten mit pSS hatten signifikant niedrigere Werte von CNFD und einen höheren Wert von CNFW im Vergleich zu Kontrollen (CNFD: (22,4±8,3 vs. 26,2±7,6 Fasern/mm², Cohen`s D 0,47; CNFW:

0,022±0,001 vs. 0,021±0,001mm/mm², Cohen`s D 0,52; jeweils p<0,05). Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen für RNFL, BMO und pVAD Messungen. Es wurde keine Korrelation zwischen pVAD und RNFL/ SNP gefunden. Die Korrelationsanalyse für RNFL zeigte eine signifikante Korrelation mit CNFL ($\rho = .246$), CTBD ($\rho = .245$) und CNFrac ($\rho = .311$) (jeweils p< 0,05). Die Korrelationsanalyse für BMO zeigte eine signifikante Korrelation mit CNFD ($\rho = .291$), CNFL ($\rho = .289$) und CNFrac ($\rho = .252$) (immer p< 0,05).

Schlussfolgerung:

Patienten mit pSS haben im Vergleich zu der gesunden Kontrollgruppe einen niedrigeren CNFD und dickere Hornhautnerven. Nervenfaserverlust und Schwellung deuten auf einen fortschreitenden Entzündungsprozess der Hornhaut hin. Eine geringe bis mäßige positive Korrelation zwischen dem SNP und den Sehnervenmetriken deutet auf einen Zusammenhang zwischen peripheren und zentralen Nervenveränderungen hin. Die peripapilläre Mikrovaskulatur scheint bei Patienten mit pSS nicht verändert zu sein.

Minderperfusion bei Kollagenosen und Vaskulitiden: Welche Rolle spielen Makroangiopathien?

Franz Thiele¹, Ilona Jandova¹, Markus Schramm¹, Reinhard Voll¹, Nils Venhoff¹

¹Universitätsklinikum Freiburg, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg im Breisgau, Germany

Einleitung:

Kollagenosen und Vaskulitiden sind mit mikrovaskulären Dysfunktionen assoziiert, die zu Schmerzen und nekrotisierenden Gewebeschäden bis hin zu schweren Ulzerationen führen können. Nicht erkannte makrovaskuläre Pathologien wie die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) können mikrovaskuläre Erkrankungen aggravieren und Heilungsprozesse verlangsamen. Anhand einer Fallserie aus dem klinischen Alltag möchten wir demonstrieren, wie wichtig eine umfassende angiologische Abklärung bei diesen PatientInnen ist.

Methoden:

Aus dem großen Patientenkollektiv unserer rheumatologischen Klinik erfolgte die Identifizierung von PatientInnen mit diagnostizierter Kollagenose/Vaskulitis und darüber hinaus vorliegender Makroangiopathie. Patientencharakteristika sowie insbesondere der Krankheitsverlauf bis zur Erstdiagnose der Makroangiopathie wurden retrospektiv erhoben und analysiert.

Ergebnisse:

Wir identifizierten 18 PatientInnen mit Kollagenose/Vaskulitis und zugleich bestehender Makroangiopathie. 15 PatientInnen litten dabei an einer systemischen Sklerose, zudem lag je einmal eine Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, eine Vaskulitis bei Rheumatoider Arthritis sowie eine Vaskulitis bei undifferenzierter Kollagenose vor.

Das Alter bei Erstdiagnose der Kollagenose/Vaskulitis lag im Median bei 58 Jahren (IQR: 55 – 61 Jahre), während die Makroangiopathie in einem medianen Alter von 68 Jahren (IQR: 65 - 73 Jahre) erstdiagnostiziert wurde. Diese manifestierte sich überwiegend als pAVK der unteren Extremität (16/18, davon 12/16 Oberschenkel- und 11/16 Unterschenkeltyp).

Bei der Mehrheit der PatientInnen (13/18, 72%) wurde die Makroangiopathie erst diagnostiziert, als bereits Gewebedestruktionen aufgetreten waren. Bei 54% (7/13) dieser PatientInnen war trotz hochpotenter immunsuppressiver Therapie (u. a. Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Abatacept, Etanercept) ein verzögerter Heilungsprozess peripherer Ulzerationen aufgefallen.

Neben der chronisch-entzündlichen Autoimmunerkrankung lagen bei der Mehrheit der PatientInnen klassische kardiovaskuläre Risikofaktoren vor (15/18, 83%), wobei arterielle Hypertonie (12/18) und

Hypercholesterinämie (12/18) am häufigsten waren. Eine vasoprotektive Therapie wurde von 56% (10/18) der PatientInnen bereits vor Erstdiagnose der Makroangiopathie eingenommen (9/18 Antihypertensiva, 5/18 Thrombozytenaggregationshemmer, 2/18 Statine). Therapeutisch bestand bei fast allen PatientInnen (16/18, 89%) die Notwendigkeit einer interventionellen Revaskularisation.

Schlussfolgerung:

Bei PatientInnen mit Kollagenosen/Vaskulitiden treten Gewebedestruktionen gehäuft auf, u. a. in Form von digitalen Ulzerationen. Oftmals liegt diesen neben der mikrovaskulären Dysfunktion durch die Grunderkrankung auch eine makrovaskuläre Pathologie zugrunde. Unsere Fallserie zeigt deutlich, dass die entsprechende angiologische Diagnostik häufig verspätet durchgeführt wird und ein hoher Bedarf an interventionellen Maßnahmen besteht. Auf eine frühzeitige Abklärung möglicher makroangiopathischer Begleiterkrankungen sollte daher verstärkt Wert gelegt werden.

Oszillometrische, B-mode- und neue Power-Doppler-Ultraschall Indizes der makrovaskulären Veränderungen bei PatientInnen mit Sjögren-Syndrom: Die SICARD-Kohortenstudie.

Konstantinos Triantafyllias^{1,2}, Mirjam Laubengaier², Sebastian Boegel², Muthuraman Muthuraman³, George Bertsias⁴, Dimitrios T. Boumpas^{5,6}, Raoul Bergner⁷, Andreas Schwarting^{1,2}

¹Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, Bad Kreuznach

²Johannes Gutenberg Universitätsmedizin Mainz, Mainz

³Universität Würzburg, Neurologie, Würzburg, Germany

⁴University Hospital of Heraklion, Greece, Department of Rheumatology, Clinical Immunology and Allergy, Heraklion-Crete, Greece

⁵"Attikon" University Hospital, National and Kapodistrian University of Athens, Greece, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Athen, Greece

⁶Biomedical Research Foundation of the Academy of Athens, Laboratory of Autoimmunity and Inflammation, Athen, Greece

⁷Klinikum Ludwigshafen, Rheumatologie, Ludwigshafen, Germany

Einleitung:

Bei PatientInnen mit primärem Sjögren Syndrom (pSS) besteht ein hohes kardiovaskuläres (CV) und zerebrovaskuläres (CVB) Risiko, das durch traditionelle CV-Risikofaktoren nicht adäquat abgebildet werden kann (1). Trotzdem gibt es bisher wenige Daten bezüglich prädiktiver Marker, die zur CV/CVB-Risikostratifizierung dieser PatientInnen beitragen könnten (2). Ziel der Studie war erstmalig die Kombination von oszillometrischen, B-mode und neuen Power-Doppler-Ultraschall Indizes der Karotis- und Aortenschädigung bei PatientInnen mit pSS zu untersuchen. Darüberhinaus sollten Assoziationen dieser Indizes mit PatientInnen- und krankheitsspezifischen Charakteristika sowie dem traditionellen CV-Risiko-Score (SCORE) und dessen EULAR-modifizierten Version (mSCORE) evaluiert werden.

Methoden:

B-mode und Power-Doppler Indizes [Resistance- (RI) und Pulsatility- (PI) Index] sowie Marker der Atherosklerose [Intima-Media-Dicke (cIMT), Plaques und die Gesamt-Kalzifikationsfläche] wurden in den Arteriae carotis communes (ACC) und internae (ACI) von pSS-PatientInnen und gesunden KontrollprobandInnen untersucht. Zudem wurde der oszillometrische Goldstandard-Marker der aortalen Steifigkeit [carotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV)] und der traditionelle CV-Risiko-Score SCORE / mSCORE erfasst.

Ergebnisse:

Die Studie umfasste 119 pSS-PatientInnen und 97 KontrollprobandInnen. Anhand des mSCORE wurden 5,7 % der PatientInnen mit einem erhöhten CV-Risiko identifiziert. Die cfPWV und die Karotis-Sonographie ergaben jedoch bei 45,4 % ein erhöhtes CV-Risiko und bei 69,2 % eine Karotis-Atherosklerose. cfPWV, cIMT und die Gesamt-Kalzifikationsfläche waren bei pSS-PatientInnen höher im Vergleich zur Kontrollkohorte ($p < 0,001$; $p < 0,001$ und $p = 0,013$). In der pSS-Gruppe korrelierte cfPWV mit dem C-reaktiven-Protein ($\rho = 0,325$; $p < 0,001$), der Blutsenkungsgeschwindigkeit ($\rho = 0,271$; $p = 0,003$) und traditionellen CV-Risikofaktoren (Alter, Cholesterin, systolischer Blutdruck; alle $p < 0,001$). ACI-RI und ACI-PI waren bei PatientInnen mit weiteren (nicht-rheumatologischen) Autoimmunerkrankungen höher (beide $p < 0,001$).

Schlussfolgerung:

In der bis dato größten kombinierten cfPWV- und Ultraschall-Indizes-Kohorte, wiesen pSS-PatientInnen eine signifikant höhere aortale Gefäßsteifigkeit und ausgeprägtere Atherosklerose auf als die KontrollprobandInnen. Die aortale Steifigkeit wurde durch systemische Entzündung vorhergesagt, während der mSCORE schlecht mit cfPWV und den erfassten Carotis-Sonographie-Markern übereinstimmte. Somit könnten cfPWV und Carotis-US das CV-Screening bei pSS-PatientInnen verbessern.

Table 1: Deskriptive Charakteristika

| | Kontrollen (n=97) | PatientInnen (n=119) | Signifikanz (p) |
|---|-----------------------------|---|---------------------------|
| Alter † (Jahre) | 48,25±12,96 | 55,29±13,37 | <0,001*** |
| Geschlecht (weiblich) | 81 (83,5%) | 111 (93,3%) | 0,023* |
| BMI (kg/m ²) | 24,73±4,20 | 27,38±5,90 | <0,001*** |
| Arterielle Hypertonie (ja) | 19 (20,0%) | 47 (39,5%) | 0,002** |
| Diabetes Mellitus Typ 2 (ja) | 1 (1,1%) | 5 (4,2%) | 0,166 |
| Hyperlipidämie (ja) | 16 (16,8%) | 57 (47,9%) | <0,001*** |
| Nikotin (ja) | 15 (15,8%) | 16 (13,4%) | 0,628 |
| HDL † (mg/dl) | 67,13±18,15 | 66,38±17,28 | 0,788 |
| LDL † (mg/dl) | 128,94±37,56 | 131,35±47,40 | 0,717 |
| Cholesterin † (mg/dl) | 211,08±43,97 | 199,78±44,97 | 0,074 |
| Mittl. arter. Druck † (mmHg) | 93,14±11,42 | 90,19±10,74 | 0,060 |
| SSA-Ro (positiv) | - | 68 (57,1%) | - |
| SSB-La (positiv) | - | 19 (16,0%) | - |
| Rheumafaktor ‡ | - | positive: 27 (22,7%) >triple: 21 (17,6%) | - |
| Hypergammaglobulinämie (ja) | - | 23 (19,3%) | - |
| BSG ‡ (mm/h) | - | 20 (10-38) | - |
| CRP ‡ (mg/l) | - | 1.47 (0,37-4,2) | - |
| ANA ‡ (titer) | - | 320 (80-1280) | - |
| Focus Score (positiv) | - | 78 (65,6%) | - |
| Hämatologische Auffälligkeiten ‡ | - | Lymphadenopathie:10 (8,4%) Hämat. Erkrankung: 4 (3,4%) | - |
| Disease-modifying antirheumatic drugs (ja) | - | 53 (44,54%) | - |
| Herzfrequenz ‡ (/min) | 66 (59-70) | 74 (66,59-81,08) | <0,001*** |
| cfPWV † (m/s) | 8,62±1,57 | 10,01±2,26 | <0,001*** |
| jfPWV † (m/s) | 7,80±1,52 | 8,94±2,09 | <0,001*** |
| SCORE ‡ (%) | 1 (0-2) | 1 (1-2) | 0,392 |
| mSCORE ‡ (%) | 1,5 (0-3) | 1,5 (1,5-3) | 0,392 |

‡ Nicht-normale Verteilung median (Interquartilsabstand). † Normale Verteilung: Mittelwert (Standardabweichung). Weiteres: Absolute und relative Häufigkeiten.

* - *** Signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen.

HDL: high-density lipoprotein; LDL: low-density lipoprotein; BSG: Blutsenkungsgeschwindigkeit; CRP: C-reaktives Protein; cfPWV: Carotis-femoralis Pulswellengeschwindigkeit; jfPWV: Jugularis-femoralis Pulswellengeschwindigkeit; SCORE: Systemic COronary Risk Evaluation.

Quellenangaben:

1. Beltai A, Barnetche T, Daien C, Lukas C, Gaujoux-Viala C, Combe B, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Primary Sjogren's Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(1):131.
2. Triantafyllias K, Cavagna L, Klonowski A, Drott U, Fiehn C, Wendel S, et al. Possible misclassification of cardiovascular risk by SCORE in antisynthetase syndrome: results of the pilot multicenter study RI.CAR.D.A. *Rheumatology (Oxford)* 2021;60(3):1300-1312.

Eosinophile Myokarditis – auf der Suche nach Biomarkern: Charakteristika, Therapien und kardiales Outcome einer neu etablierten Münchener Universitätskohorte

Fabian Ullrich¹, Antoine Murray², Ulrich Grabmaier³, Katrin Milger-Kneidinger⁴, Ulf Schönermarck⁵, Alla Skapenko¹, Hendrik Schulze-Koops¹

¹LMU Klinikum München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Sektion Rheumatologie und klinische Immunologie, München, Germany

²MVZ Hochsauerland, Praxis für Rheumatologie Arnsberg, Arnsberg, Germany

³LMU Klinikum München, Medizinische Klinik und Poliklinik I, München, Germany

⁴LMU Klinikum München, Medizinische Klinik und Poliklinik V, München, Germany

⁵LMU Klinikum München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, München, Germany

Einleitung:

Die eosinophile Myokarditis (EM) ist eine schwere und vital bedrohliche Komplikation Eosinophilie-assoziiierter Erkrankungen. Aufgrund der Seltenheit der zugrundeliegenden Entitäten existieren keine standardisierten Therapieempfehlungen. Ebenso fehlen größeren Studien zum Einsatz Steroid-sparender Basistherapeutika und supportiv-symptomatischer Therapien. Diese Arbeit hat zum Ziel das Outcome bei entzündlich-rheumatisch bedingter EM in einer Universitätskohorte hinsichtlich kardialer Endpunkte zu analysieren und dabei therapeutisch-prognostische Biomarker zu identifizieren.

Methoden:

Es wurden die Baseline-Charakteristika, medikamentösen Therapien und das (kardiale) Outcome bei 13 Patient:Innen mit Diagnose einer EM zwischen Juli 2013 und Dezember 2022 nach einem kumulativen Follow-Up von 656 Patienten-Monaten retrospektiv analysiert. Dabei wurden klinische, laborchemische und technische Parameter (Elektro- und Echokardiographie, kardiale Magnetresonanztomographie) beurteilt.

Ergebnisse:

Von 13 Patient:Innen (46% weiblich, medianes Alter 61 Jahre) wurde bei 10 eine eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis, bei zwei ein hypereosinophiles Syndrom und bei einem eine idiopathische Hypereosinophilie diagnostiziert. Bei 12/13 zeigte sich bei Erstdiagnose eine Eosinophilie (Median 4,66 G/L) sowie in allen dokumentierten Fällen eine Troponinämie (Median 0,58 ng/ml) und ein erhöhtes (NT-pro)BNP (Median 11.100 ng/L). Die mediane linksventrikuläre Ejektionsfraktion (mLVEF) war 38%, die letzte dokumentierte mLVEF vor Krankheitsbeginn 53%. Als Induktionstherapie erhielten 11/13 Glukokortikoide (Median vier Tage 100 mg Prednisolon-Äquivalent), 4/13

Cyclophosphamid, 3/13 Benralizumab, 1/13 Mepolizumab und Rituximab und 3/13 andere Therapien. Als Erhaltungstherapie erhielten 13/13 Glukokortikoide (Initialdosis Median 0,8 mg/kg), 9/13 im Krankheitsverlauf außerdem Benralizumab, 7/13 Mepolizumab, 6/13 Azathioprin, 3/13 Methotrexat und Mycophenolat(-Mofetil), 1/13 Rituximab und Hydroxycarbamid und 3/13 andere Therapien. Zum Follow-Up-Zeitpunkt nach median 45 Monaten hatten 2/12 eine Eosinophilie (Median 0,02 G/L), 6/8 ein erhöhtes NT-proBNP (Median 739 ng/L) und 3/5 eine Troponinämie (Median 0,019 ng/ml). Die mLVEF war 40%. 12/13 waren unter immunsuppressiver Therapie, 8/13 erhielten weiterhin Glukokortikoide (Median 4 mg), 2/13 waren verstorben, 8/13 in klinischer Remission.

Schlussfolgerung:

Die EM hat kritische Auswirkungen auf die kardiale Funktion. Trotz hoher klinischer Remissionsraten in unserer Kohorte befindet sich ein Großteil zum Follow-Up-Zeitpunkt unter Immunsuppression. Während sich kardiale Laborparameter deutlich besserten, erholte sich die mLVEF nur unwesentlich. Zukünftige Therapiestudien müssen Biomarker identifizieren, um eine Verbesserung kardialer Funktionsparameter zu erreichen. Neben immunmodulierenden Therapien muss außerdem der Einfluss einer kombinierten Herzinsuffizienzmedikation untersucht werden. Hierzu sollen die Daten unserer Gesamtkohorte (n > 35) einen Beitrag leisten.

VK.49

Langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der CAR T Zell Therapie bei schweren und therapierefraktären Autoimmunerkrankungen, Daten der ersten 15 Patient*innen

Jule Taubmann¹¹², Fabian Mueller²¹³, Melanie Hagen¹¹², Andreas Wirsching¹¹², Christina Bergmann¹¹², Carlo Tur¹¹², Laura Bucci¹¹², Simon Voelkl²¹³, Michael Aigner²¹³, Ricardo Grieshaber-Bouyer¹¹², Gerhard Krönke⁴, Aline Bozec¹¹², Andreas Mackensen²¹³, Georg Schett¹¹²

¹Medizinische Klinik 3, Rheumatologie und Immunologie, Universitätsklinikum Erlangen und Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

²Deutsches Zentrum Immuntherapie, Universitätsklinikum Erlangen und Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

³Medizinische Klinik 5, Hämatologie, Onkologie, Universitätsklinikum Erlangen und Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Erlangen, Germany

⁴Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Campus Charité Mitte, Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

Einleitung:

Autoimmunerkrankungen wie etwa systemischer Lupus erythematoses (SLE), idiopathische entzündliche Myositis (IIM) und systemische Sklerose (SSc) erfordern häufig eine langfristige Immunsuppression. In einigen Fällen kann die Krankheit lebensbedrohlich fortschreiten und nicht ausreichend auf die Standardbehandlung mit Immunsuppressiva ansprechen. Wir und andere haben bereits gezeigt, dass die Verabreichung autologer chimärer CD19-Antigenrezeptor-T-Zellen (CAR) bei Patienten mit SLE, IIM und SSc eine Remission oder eine deutliche Verbesserung bezogen auf die Krankheitsaktivität und Lebensqualität bewirken kann. Das Zurücksetzen der aberranten Autoimmunität bei diesen Krankheiten durch eine tiefgreifende Depletion der B-Zellen ist eine potenzielle Strategie, um eine anhaltende, medikamentenfreie Remission zu erreichen.

Methoden:

CD19 CAR-T-Zellen wurden aus Leukaphereseproben nach Anreicherung der T-Zellen und Transfektion mit dem MB-CART19.1 lentiviralen Vektor (Miltenyi) hergestellt. Die Zellen wurden 12 Tage lang expandiert und 1 Million CAR-T-Zellen /kg Körpergewicht wurden als einmalige intravenöse Infusion nach einer Standard-Konditionierungstherapie mit 1g/m² Cyclophosphamid und 3x 25 mg Fludarabin verabreicht. Sicherheitsparameter, einschließlich Zytokin-Release-Syndrom (CRS), Immun-Effektorzell-assoziiertes Neurotoxizitätssyndrom (ICANS), Myelotoxizität und Infektionen, wurden bis zu 3 Jahre nach der CAR-T-Zell-Infusion erfasst. Die Wirksamkeit wurde anhand der Definition of Remission in SLE (DORIS), des klinischen Ansprechens nach dem 2016 ACR/EULAR Total Improvement (TIS) und des Aktivitätsindex der European Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR) bis zu drei Jahre nach der nach der CAR-T-Zell-Infusion bewertet.

Ergebnisse:

Zwischen Februar 2021 und Mai 2023 wurden 15 Patienten (8 SLE, 4 SSc und 3 IIM) mit CD19 CAR-T Zellen behandelt. Unter Ihnen waren zehn Frauen und fünf Männer. Die Patienten waren überwiegend jung (Median 36 Jahre; [18-60]). Die mediane Krankheitsdauer vor der CAR-T-Behandlung betrug 3 Jahre [1-20]. Alle Patienten haben zuvor auf mehrere Behandlungen zur Immunsuppression versagt (Median 5 [2-14]). Die mediane Nachbeobachtungszeit nach der Infusion von CD19-CAR-T-Zellen betrug 18 Monate [8-32], bei 5 Patienten über zwei Jahre und 12 Patienten über ein Jahr. Was die Sicherheit betrifft, so wurde kein CRS höheren Grades beobachtet. Grad 1 trat bei 8 Patienten, Grad 2 bei einem Patienten auf. Es wurde nur ein ICANS Grad 1 beobachtet. Es wurde keine akute Myelotoxizität (Grad 3 oder 4 Neutropenie oder Leukozytopenie > 28 Tage nach der CAR-T-Zell-Behandlung) festgestellt. Ein Patient zeigte jedoch 120 Tage nach der Behandlung mit CD19CAR-T-Zellen eine Neutropenie Grad 4, die nach der GCSF Behandlung verschwand. In Bezug auf Infektionen wurde nur ein Fall einer schweren Infektion (Lungenentzündung) verzeichnet, die mit Antibiotika behandelt werden musste. Alle anderen Infektionen waren leicht. Was die Wirksamkeit betrifft, so erreichten alle SLE-Patienten eine DORIS Remission, alle IIM-Patienten erreichten ein ACR/EULAR-Hauptansprechen und alle SSc-Patienten verbesserten sich im EUSTAR Aktivitätsindex. Die immunsuppressive Therapie einschließlich Glukokortikoiden wurde bei allen Patienten vollständig abgesetzt.

Schlussfolgerung:

Diese Fallserie liefert erste Belege für die langfristige Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung mit CD19-CAR-T-Zellen bei drei verschiedenen Autoimmunkrankheiten und liefert damit die Grundlage für weitere kontrollierte klinische Studien.

Quellenangaben:

1 Müller F*, Taubmann J* et al., CD19 CAR T-Cell Therapy in Autoimmune Disease - A Case Series with Follow-up. N Engl J Med. 2024 Feb 22;390(8):687-700. doi: 10.1056/NEJMoa2308917. PMID: 38381673.

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:

Keine erklärt.

VK.50

Effectiveness of IL-6 Receptor Inhibitors Versus Methotrexate or any Conventional Immunomodulators in Patients With Steroid Refractory Polymyalgia Rheumatica

Jeffrey Curtis^{1,2}, Kerri Ford³, Anisha B Dua⁴, Robert F. Spiera⁵, Stefano Fiore⁶, Danielle L Isaman³, Lita Araujo³, Natalia Petruski-Ivleva³, Fenglong Xie²

¹University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, United States

²Foundation for Advancing Science, Technology, Education and Research, Birmingham, AL, United States

³Sanofi, Cambridge, MA, United States

⁴Vasculitis Center, Division of Rheumatology, Northwestern University, Feinberg School of Medicine, IL, United States

⁵Hospital for Special Surgery, Weill Cornell Medical College, New York, NY, United States

⁶Sanofi, Bridgewater, NJ, United States

Introduction:

A recent study compared the effectiveness of IL-6 receptor inhibitors (IL-6Ri) vs conventional synthetic immunomodulators (csIM) in glucocorticoid (GC) refractory polymyalgia rheumatica (PMR)¹. Despite direct/propensity score (PS) match, residual differences remained, prompting adjustment to the matching and exclusion criteria.

Methods:

This retrospective study included adults ≥50 years old, 1 inpatient/2 outpatient PMR claims in Medicare (3/29/16–6/30/20). Patients were on ≤25mg GC, started IL-6Ri/csIM as 2nd/3rd line (2L/3L) therapy (index), and had 180-days-continuous enrollment prior-index (baseline). In the amended cohort, number of GC dose categories for matching were increased and baseline GC dose category and history of giant cell arteritis (GCA) added to direct-match criteria. A post-hoc analysis compared IL-6Ri to methotrexate (MTX). An additional cohort was created that excluded GCA history (sensitivity cohort). The primary outcomes were time to GC discontinuation, and minimal/no GC at 1-year using Cox-proportional hazards models.

Results:

The amended and sensitivity cohort had 415 (203 MTX) and 451 matched pairs, respectively. Most baseline covariates were balanced between exposure arms. MTX (2L) and leflunomide (LEF; 3L) were the common index csIM. For post-hoc vs MTX, most 3L patients initiating MTX had prior LEF and IL-6Ri initiators had prior MTX (**Table 1-2**; sensitivity cohort not shown).

Significantly more IL-6Ri vs csIM/MTX patients discontinued GC or were on minimal/no GC at 1-year (**Table 1-2**). Results were significant in 2L/3L for GC discontinuation and minimal/no GC in the amended (**Table 1**) and sensitivity cohort (49.7% vs 35%, P=0.004 [2L]; 45.5% vs 28.4%, P<0.001 [3L] for GC discontinuation; 55.2% vs 37.2%, P <0.001 [2L]; 47.4% vs 32.1%, P <0.001 [3L] for minimal/no GC), but only in 2L for IL-6Ri vs MTX (**Table 2**). Mean cumulative GC dose was lower with IL-6Ri vs csIM/MTX but the difference was not significant (**Table 1-2**; sensitivity cohort not shown). Time-to-event analyses favored IL-6Ri over csIM/MTX for GC discontinuation across all cohorts. IL-6Ri vs csIM/MTX patients were significantly more likely to be on minimal/no GC in all cohorts at 1-year (**Table 3**).

Conclusion:

IL-6Ri was a more effective steroid sparing agent than csIM/MTX. IL-6Ri has the potential to reduce cumulative GC exposure in PMR.

References:

- 1 Curtis JR et al, AMCP 2023.

Disclosure Statement:

JRC: Consulting, research grants for Astra Zeneca, Amgen, AbbVie, Bendcare, Genentech, GSK, Horizon, Janssen, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, Scipher Medicine, Setpoint, UCB.

ABD: Consultant - AbbVie, Amgen, Astra Zeneca, GSK, Sandoz, Sanofi.

RFS: Consultant - AbbVie/Abbott, Chemocentryx, GSK, Novartis, Roche, Sanofi, and Vera.

Grant/research support - Boehringer-Ingelheim, Chemocentryx, Corbus Pharmaceutical, GSK, and InflaRx

FX: No conflicts of interest to disclose.

KF, SF, DLI, LA, and NP-I: Employees and stockholders of Sanofi.

Acknowledgments:

This study was funded by Sanofi and Regeneron. The abstract was originally submitted at Congress of Clinical Rheumatology (East) 2024. Medical writing support for this abstract was provided by Kavita Garg, PhD, CMPP of Sanofi.

TABLE 1: Characteristics and outcomes at 1 year in PMR patients receiving IL-6Ri or csIM as 2L and 3L therapy after propensity score match in the amended cohort*

| Characteristics | 2L | | | 3L | | |
|--|---|---|----------------------------|---|---|----------------------------|
| | IL-6Ri ^a (N = 187) ^c | csIM ^b (N = 187) ^c | SMD ^e | IL-6Ri ^a (N = 228) ^c | csIM ^b (N = 228) ^c | SMD ^e |
| csIM Use, n (%) | | | NA | | | NA |
| Index methotrexate | 0 (0.0%) | 162 (86.6%) | | 0 (0.0%) | 41 (18.0%) | |
| Index leflunomide | 0 (0.0%) | 19 (10.2%) | | 0 (0.0%) | 162 (71.1%) | |
| Index azathioprine | 0 (0.0%) | <11 | | 0 (0.0%) | 25 (11.0%) | |
| Prior methotrexate | - | - | | 177 (77.6%) | 177 (77.6%) | |
| Prior leflunomide | - | - | | 41 (18.0%) | 43 (18.9%) | |
| Prior azathioprine | - | - | | < 11 | < 11 | |
| Direct Match and/or PS Match Covariate | | | | | | |
| Age at index ^d , years, Mean (SD) | 75.7 (6.8) | 76.1 (6.1) | 0.06 | 74.0 (5.9) | 74.5 (5.5) | 0.09 |
| Sex, Female, n (%) | 136 (72.7%) | 136 (72.7%) | 0.00 | 162 (71.1%) | 174 (76.3%) | 0.12 |
| Baseline daily GC dose category (mg), n (%) | | | | | | |
| <2.5 | 13 (7.0%) | 16 (8.6%) | 0.16 | 24 (10.5%) | 26 (11.4%) | 0.06 |
| 2.5-5 | 24 (12.8%) | 25 (13.4%) | | 54 (23.7%) | 54 (23.7%) | |
| 5-10 | 65 (34.8%) | 72 (38.5%) | | 109 (47.8%) | 111 (48.7%) | |
| 10-15 | 51 (27.3%) | 44 (23.5%) | | 30 (13.2%) | 26 (11.4%) | |
| 15-20 | 19 (10.2%) | 14 (7.5%) | | <11 | <11 | |
| 20-25 | <11 | <11 | | <11 | <11 | |
| >25 | <11 | Redacted | | | | |
| Index ^d GC dose category (mg), n (%) | | | | | | |
| <2.5 | <11 | <11 | 0.10 | <11 | <11 | 0.12 |
| 2.5-5 | Redacted | Redacted | | 19 (8.3%) | 15 (6.6%) | |
| 5-10 | 45 (24.1%) | 53 (28.3%) | | 80 (35.1%) | 87 (38.2%) | |
| 10-15 | 44 (23.5%) | 40 (21.4%) | | 59 (25.9%) | 57 (25.0%) | |
| 15-20 | 43 (23.0%) | 41 (21.9%) | | 31 (13.6%) | 30 (13.2%) | |
| 20-25 | 33 (17.6%) | 33 (17.6%) | | 31 (13.6%) | 34 (14.9%) | |
| GCA | 26 (13.9%) | 26 (13.9%) | | 0.00 | <11 | |
| Race, n (%) ^f | | | | | | |
| White | 161 (86.1%) | 163 (87.2%) | 0.12 | 212 (93.0%) | 214 (93.9%) | 0.04 |
| Black | <11 | 12 (6.4%) | | <11 | <11 | |
| Other | Redacted | 12 (6.4%) | | <11 | <11 | |
| CCI, Mean (SD) ^g | 2.4 (2.0) | 2.4 (1.8) | 0.01 | 2.5 (2.0) | 2.5 (1.8) | 0.03 |
| Time from first PMR diagnosis to index date ^d , Median (IQR) ^h | 295.0 (133.0, 717.5) | 358.0 (147.0, 811.0) | 0.04 | 704.0 (278.8, 1,438.5) | 644.5 (294.8, 1,333.3) | 0.01 |
| Seronegative RA ⁱ , n (%) ^j | 59 (31.6%) | 55 (29.4%) | 0.05 | 160 (70.2%) | 159 (69.7%) | 0.01 |
| Outcomes at 1 year | | | P-value^k | | | P-value^k |
| GC discontinuation, n (%) | 92 (49.2%) | 70 (37.4%) | 0.022 | 103 (45.2%) | 66 (28.9%) | <0.001 |
| No or minimal GC, n (%) | 102 (54.5%) | 77 (41.2%) | 0.010 | 108 (47.4%) | 74 (32.5%) | 0.001 |
| Cumulative GC dose (mg/per person-week) | | | | | | |
| Mean (SD) | 49.1 (37.1) | 54.3 (42.1) | 0.264 | 46.6 (39.2) | 49.7 (33.6) | 0.107 |
| Median (IQR) | 40.5 (21.2, 64.5) | 43.0 (25.6, 71.4) | | 37.2 (24.5, 60.9) | 42.4 (28.0, 63.1) | |

GC dose is presented as prednisone equivalents, minimal GC defined as prednisone equivalent dose ≤ 2 mg/day; ^aadjusted for baseline covariates with SMD >0.1 ; ^bIL-6Ri and csIM patients were PS matched for both 2L and 3L on region, calendar year, baseline GC dose, COPD, seronegative RA, and outpatient office visits; for 2L only on Crohn's disease, psoriasis, ulcerative colitis, and baseline inpatient days; and for 3L only on age, index day GC dose category and asthma. Region, original reason eligible for Medicare, calendar year at index, duration of baseline GC therapy, baseline comorbidities (asthma, AD, COPD, Crohn's disease, psoriasis, ulcerative colitis), baseline HCRU (inpatient, outpatient, emergency room visits) were not significantly different between the cohorts; ^csarilumab, tocilizumab; ^dmethotrexate, leflunomide, azathioprine; ^eTo protect patient privacy and avoid potential identification of patients, only results with >11 patients are reported, and data are redacted when there are >11 patients when such results would allow derivation of the number of patients when <11 are reported; ^fIndex date for 3L cohort was the start date of IL-6Ri or new csIM after prior csIM. For 2L cohort, index was the start date of IL-6Ri or csIM with no prior use of IL-6Ri or csIM; ^gPS match only; ^hSeronegative RA was allowed, given patients can meet classification criteria for both PMR and seronegative RA and may represent initial misdiagnosis or use of ICD-10 codes to obtain reimbursement for off-label use in PMR; ⁱPearson Chi Square test for categorical, and Wilcoxon rank sum test for continuous variables.

2L, second line; 3L, third line; AD, atopic dermatitis; CCI, Charlson comorbidity index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; csIM, conventional synthetic immunomodulators; GC, glucocorticoids; GCA, giant cell arteritis; HCRU, healthcare resource utilization; IL-6Ri, interleukin-6 receptor inhibitors; IQR, interquartile range; NA, not analyzed/applicable; PMR, polymyalgia rheumatica; PS, propensity score; RA, rheumatoid arthritis; SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference.

TABLE 2: Characteristics and Outcomes at 1 year of PMR patients receiving IL-6Ri or MTX as 2L and 3L therapy after propensity score match in the post-hoc analysis*

| Characteristics | 2L | | | | 3L | | | |
|---|-----------------------------|--------------------------|------|----------------------|----------------------------|--------------------------|------|----------------------|
| | IL-6Ri (N=162) ^a | MTX (N=162) ^a | SMD | P-value ^b | IL-6Ri (N=41) ^a | MTX (N=41) ^a | SMD | P-value ^b |
| Prior csIM (3L only), n (%) | | | | | | | | |
| Methotrexate | - | - | - | - | 32 (78%) | Redacted | - | - |
| Leflunomide | - | - | - | - | <11 | 37 (90.2%) | - | - |
| Azathioprine | - | - | - | - | Redacted | <11 | - | - |
| Direct Match and/or PS Match Covariates | | | | | | | | |
| Recency of prior csIM use (3L only), days | | | | | | | | |
| 1-60 | - | - | - | - | 18 (43.9%) | 20 (48.8%) | | |
| 61-180 | - | - | - | - | <11 | <11 | 0.53 | 0.0705 ² |
| 180+ | - | - | - | - | Redacted | Redacted | | |
| Age at index ^c , years, mean (SD) | 75.8 (7.0) | 75.7 (6.0) | 0.01 | 0.835 ¹ | 75.0 (6.8) | 74.7 (4.7) | 0.06 | 0.780 ¹ |
| Sex, Female, n (%) | 118 (72.8%) | 118 (72.8%) | 0.00 | >0.999 ³ | 26 (63.4%) | 31 (75.6%) | 0.27 | 0.230 ³ |
| Baseline daily GC dose category (mg), n (%) | | | | | | | | |
| <2.5 | <11 | 11 (6.8%) | | | <11 | <11 | | |
| 2.5-5 | 18 (11.1%) | 22 (13.6%) | | | <11 | <11 | | |
| 5-10 | 62 (38.3%) | 61 (37.7%) | 0.11 | 0.968 ^{2,3} | 21 (51.2%) | 24 (58.5%) | 0.34 | 0.715 ^{2,3} |
| 10-15 | 43 (26.5%) | 39 (24.1%) | | | <11 | <11 | | |
| 15-20 | 16 (9.9%) | 14 (8.6%) | | | <11 | <11 | | |
| 20-25 | <11 | <11 | | | <11 | <11 | | |
| >25 | <11 | <11 | | | | | | |
| Index ^c GC dose category (mg), n (%) | | | | | | | | |
| <2.5 | <11 | <11 | | | <11 | <11 | | |
| 2.5-5 | Redacted | Redacted | | | <11 | <11 | | |
| 5-10 | 41 (25.3%) | 47 (29.0%) | 0.11 | 0.964 ² | 15 (36.6%) | 13 (31.7%) | 0.47 | 0.506 ² |
| 10-15 | 38 (23.5%) | 36 (22.2%) | | | 13 (31.7%) | <11 | | |
| 15-20 | 35 (21.6%) | 36 (22.2%) | | | <11 | <11 | | |
| 20-25 | 29 (17.9%) | 28 (17.3%) | | | <11 | <11 | | |
| GCA | 23 (14.2%) | 23 (14.2%) | 0.00 | >0.999 ³ | 0 | 0 | - | - |
| Race ^d , n (%) | | | | | | | | |
| White | 138 (85.2%) | 142 (87.7%) | 0.14 | 0.435 ^{2,3} | 39 (95.1%) | 36 (87.8%) | 0.27 | 0.513 ^{2,3} |
| Black | <11 | <11 | | | <11 | <11 | | |
| Other | Redacted | <11 | | | <11 | <11 | | |
| CCP ^e , Mean (SD) | 2.5 (2.1) | 2.3 (1.7) | 0.06 | 0.683 ¹ | 2.5 (2.0) | 2.5 (1.5) | 0.00 | 0.480 ¹ |
| Time from first PMR diagnosis code to index date ^c , Median (IQR) ^d | 295.5 (142.5, 682.0) | 357.0 (129.8, 793.0) | 0.07 | 0.539 ¹ | 621.0 (268.0, 1256.0) | 577.0 (293.0, 1295.0) | 0.02 | 0.982 ¹ |
| Seronegative RA ^f , n (%) | 48 (29.6%) | 45 (27.8%) | 0.04 | 0.713 ¹ | 29 (70.7%) | 28 (68.3%) | 0.05 | 0.810 ¹ |
| Outcomes at 1 year | | | | | | | | |
| GC discontinuation, n (%) | 80 (49.4%) | 57 (35.2%) | NA | 0.010 | 14 (34.1%) | 15 (36.6%) | NA | 0.817 |
| No or minimal GC, n (%) | 90 (55.6%) | 63 (38.9%) | NA | 0.003 | 15 (36.6%) | 15 (36.6%) | NA | >0.999 |
| Cumulative GC dose (mg) | | | | | | | | |
| Mean (SD) | 2,757.1 (3,771.0) | 4,223.0 (11,555.2) | NA | 0.795 | 2,548.5 (3,011.2) | 3,978.4 (7,461.4) | NA | 0.613 |
| Median (IQR) | 1,367.3 (693.8, 3,429.9) | 1,470.0 (637.4, 3,530.0) | | | 1,593.0 (729.0, 3,585.0) | 1,557.5 (870.0, 4,100.0) | | |

GC dose is presented as prednisone equivalents, minimal GC defined as prednisone equivalent dose ≤ 2 mg/day; ^aThis subset was drawn from IL-6Ri and csIM PS matched pairs in the amended cohort. Region, Original reason eligible for Medicare, Calendar year at index, Duration of baseline GC therapy, Baseline Comorbidities (asthma, AD, COPD, Crohn's disease, Psoriasis, ulcerative colitis), baseline HCRU (inpatient, outpatient, emergency room visits) were also analyzed and were not significant.

^{*}To protect patient privacy and avoid potential identification of patients only results with >11 patients are reported and data are redacted when there are >11 patients when such results would allow derivation of the number of patients when <11 are reported; ^bDue to small sample size; P-value was evaluated in addition to SMD to evaluate if the Cox-model required adjustment for residual confounders; ^cIndex date was the date IL-6Ri or csIM was initiated; ^dPS match only; ^eWilcoxon rank sum test; ^fFisher's exact test; ^gPearson's Chi-squared test.

2L, second line; 3L, third line; AD, atopic dermatitis; CCI, Charlson comorbidity index; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; csIM, conventional synthetic immunomodulatory therapy; GC, glucocorticoid; GCA, giant cell arteritis; HCRU, healthcare resource utilization; IL-6Ri, interleukin-6 receptor inhibitor; IQR, interquartile range; MTX, methotrexate; NA, not analyzed/applicable; PMR, polymyalgia rheumatica; PS, propensity score; RA, rheumatoid arthritis; SD, standard deviation; SMD, standardized mean difference.

TABLE 3: Hazard Ratio for IL-6Ri vs. csIM (amended and sensitivity cohort) or vs. MTX in the combined cohort after PS match stratified by 2L and 3L

| | Amended Cohort (IL-6Ri vs csIM; with GCA history) | | Sensitivity Cohort (IL-6Ri vs csIM; no GCA history) | | Post-hoc from amended cohort (IL-6Ri vs MTX) | |
|--|--|---------|--|---------|---|---------|
| Matched Pairs, N | 415 | | 451* | | 203 | |
| Outcome (Censoring Rule) | HR ^a (95% CI) | P-value | HR ^b (95% CI) | P-value | HR ^c (95% CI) | P-value |
| Primary Outcomes | | | | | | |
| Discontinue GC (Enrollment end – 60 days, one year, death, outcome, stop index drug, switching) | | | | | | |
| | 1.28 (1.02, 1.60) | 0.031 | 1.30 (1.05, 1.61) | 0.018 | 1.29 (0.95, 1.75) | 0.109 |
| No or Minimal GC (Enrollment end – 60 days, one year, death, outcome, stop index drug, switching) | | | | | | |
| | 1.28 (1.03, 1.58) | 0.025 | 1.29 (1.04, 1.58) | 0.018 | 1.41 (1.05, 1.89) | 0.022 |
| Exploratory Analysis for GC Discontinuation Varying Censoring Rule | | | | | | |
| Discontinue GC (Enrollment end – 60 days, death, outcome, stop index drug, switching) | | | | | | |
| | 1.16 (0.94, 1.43) | 0.175 | 1.24 (1.01, 1.52) | 0.043 | 1.21 (0.90, 1.60) | 0.201 |
| Discontinue GC (Enrollment end – 60 days, one year, death, outcome) | | | | | | |
| | 1.21 (1.00, 1.45) | 0.045 | 1.27 (1.06, 1.52) | 0.009 | 1.08 (0.83, 1.40) | 0.573 |
| Discontinue GC (Enrollment end – 60 days, one year, death, outcome, switching) | | | | | | |
| | 1.25 (1.04, 1.51) | 0.020 | 1.32 (1.10, 1.58) | 0.003 | 1.12 (0.86, 1.47) | 0.387 |

*by excluding history of GCA, the number of direct match criteria decreased, resulting in higher number of direct matches for the sensitivity cohort versus the amended cohort.

^aAdjusted for age, region, original reason for Medicare, baseline weekly prednisone-equivalent dose, COPD, seronegative RA, and GCA.

^bAdjusted for gender, index day prednisone equivalent dose, asthma, COPD, emergency department visits number, original reason eligible for Medicare, Charlson comorbidity index category, atopic dermatitis.

^cno adjustments were made as the differences were not statistically different.

2L, second line; 3L, third line; CI, confidence interval; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; csIM, conventional synthetic immunomodulatory therapy; GC, glucocorticoids; GCA, giant cell arteritis; HR, hazard ratio; IL-6Ri, interleukin-6 receptor inhibitor; MTX, methotrexate; PS, propensity score; RA, rheumatoid arthritis; SMD, standardized mean difference.

Das Gemeinsame Vaskulitisregister im deutschsprachigen Raum (GeVas) –Subgruppenanalyse von 195 Patienten mit Riesenzellarteriitis

Pia Wallmeier¹, Sabrina Arnold², Arlette Tais³, Gabriele Ihorst³, Marco Janoschke³, Fabian Schubach⁴, Peer Aries⁵, Raoul Bergner⁶, Phillip Bremer⁵, Norman Görl⁷, Eva Gutdeutsch⁸, Bernhard Hellmich⁹, Jörg Henes¹⁰, Bimba Franziska Hoyer¹¹, Antje Kangowski¹², Ina Kötter^{13,14}, Martin Krusche¹³, Tim Magnus¹⁵, Claudia Metzler¹⁶, Ulf Müller-Ladner¹⁷, Matthias Schaier¹⁸, Ulf Schönermarck¹⁹, Jens Thiel²⁰, Leonore Unger²¹, Nils Venhoff²², Julia Weinmann-Menke²³, Jana Petersen²⁴, Peter Lamprecht², Christof Iking-Konert^{13,25}

¹Asklepios Klinikum Barmbek, Nephrologie, Hamburg, Germany

²UKSH Lübeck, Rheumatologie, Lübeck, Germany

³Uniklinikum Freiburg, Zentrum für Klinische Studien, Freiburg, Germany

⁴Uniklinikum Freiburg, Interdisziplinäres intensivmedizinisches Zentrum, Freiburg, Germany

⁵Immunologikum, Rheumatologie, Hamburg, Germany

⁶Klinikum Ludwigshafen, Rheumatologie, Ludwigshafen, Germany

⁷Uniklinikum Rostock, Rheumatologie, Rostock, Germany

⁸Barmherzige Brüder Regensburg, Rheumatologie, Regensburg, Germany

⁹Medius Kliniken, Vaskulitzentrum Süd, Kirchheim unter Teck, Germany

¹⁰Zentrum für interdisziplinäre klinische Immunologie, Rheumatologie and Autoinflammatorische Erkrankungen, Vaskulitzentrum Süd, Tübingen, Germany

¹¹UKSH Campus Kiel, Rheumatologie, Kiel, Germany

¹²Klinikum Südstadt Rostock, Rheumatologie, Rostock, Germany

¹³Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Rheumatologie, Hamburg, Germany

¹⁴Klinikum Bad Bramstedt, Rheumatologie, Bad Bramstedt, Germany

¹⁵Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Neurologie, Hamburg, Germany

¹⁶Uniklinikum Bielefeld, Rheumatologie, Bielefeld, Germany

¹⁷Justus-Liebig Universität Giessen, Campus Kerckhoff, Rheumatologie and klinische Immunologie, Bad Nauheim, Germany

¹⁸Universitätsklinikum Heidelberg, Nephrologie, Heidelberg, Germany

¹⁹LMU München, Nephrologie, München, Germany

²⁰Universitätsklinikum Graz, Rheumatologie und Immunologie, Graz, Austria

²¹Städtisches Klinikum Dresden, I. Medizinische Klinik, Dresden, Germany

²²Uniklinikum Freiburg, Rheumatologie, Freiburg, Germany

²³Universität Johannes Gutenberg Mainz, Nephrologie, Mainz

²⁴Medizinikum Hamburg, Rheumatologie, Hamburg, Germany

²⁵Stadtspital Zürich, Rheumatologie, Zürich, Schweiz

Einleitung:

Die Riesenzellarteriitis (RZA) ist die häufigste Vaskulitis bei Personen über 50 Jahren mit einer Inzidenz von 20 bis 30 pro 100.000. Die meisten prospektiven Daten wurden in Rahmen von randomisiert kontrollierten Studien erhoben, welche hinsichtlich der Kohortengröße und der Nachbeobachtungszeit begrenzt waren. Das GeVas-Register ist die erste prospektive Registerstudie für Vaskulitiden im deutschsprachigen Raum, die es ermöglicht, diese seltene Erkrankung in einem großen Patientenkollektiv zu evaluieren. Hier werden die Baseline-Daten einschließlich der Follow-up-Daten bis zu einem Jahr der RZA-Patienten vorgestellt.

Methoden:

GeVas ist ein prospektives, webbasiertes und multizentrisches Register zur Dokumentation von Organmanifestationen, -Schäden und Therapieregimen der verschiedenen Vaskulitisformen. Die Rekrutierung begann im Juni 2019. Bis Dezember 2023 waren 20 Zentren initiiert und haben mit der Aufnahme von Patienten begonnen.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 590 Patienten in GeVas eingeschlossen (mit Stand 23.11.2023). Bei 213 dieser Patienten wurde eine RZA diagnostiziert, von denen von 195 eine Auswertung vorliegt (64% weiblich (n=125) und 36% männlich (n=70)). Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug zum Zeitpunkt der Rekrutierung 76 Jahre (IQR=69;82). Neunundsiebzig Prozent (n=150) wurden aufgrund einer neu diagnostizierten RZA in das Register aufgenommen, 21% (n=40) aufgrund eines Rezidivs, der einen Therapiewechsel zur Folge hatte.

Bei der ersten Untersuchung beschrieben die meisten Patienten (89 %) allgemeine Symptome wie Fieber, Fatigue, Myalgien, Arthralgien und/oder Gewichtsverlust. Okuläre Symptome wie Verschwommen- oder Doppel-Sehen, Amaurosis fugax und plötzlicher Sehverlust bei einer anteriorer ischämischer Optikusneuropathie (AION) gaben 31% der Patienten an. Kraniale Symptome wie neu auftretende Kopfschmerzen, eine schmerzhafte oder geschwollene Temporalarterie, Kieferschmerzen oder PMR-ähnliche Symptome wurden in 78 % der Fälle dokumentiert.

Bei der ersten Untersuchung wurde bei 100 % der Patienten eine immunsuppressive Behandlung dokumentiert, von denen 95% Prednisolon, 16% Cyclophosphamid, 20% Methotrexat und 48% Tocilizumab erhielten. Eineinhalb Prozent erhielten Azathioprin und 0,5% Leflunomid. Nach drei Monaten waren 62% der Patienten und nach einem Jahr 91% der Patienten in Remission.

Schlussfolgerung:

Hinsichtlich der Demographie, der klinischen Manifestationen und der Diagnostik wies unsere Studienkohorte im Vergleich zu anderen Studien ähnliche Daten auf. Allerdings unterschieden sich unsere Daten hinsichtlich der Therapieregimen von denen früherer Studien.

Offenlegungserklärung:

Ich habe keine Interessenskonflikte.

Effect of ambrisentan in patients with systemic sclerosis and mild pulmonary arterial hypertension: long-term follow-up data from EDITA study

Panagiota Xanthouli^{1,2}, Paul Uesbeck¹, Hanns-Martin Lorenz², Norbert Blank², Christina Eichstaedt¹, Satenik Harutyunova¹, Benjamin Egenlauf¹, Gerry Coghlan³, Christopher P. Denton⁴, Ekkehard Grünig¹, Nicola Benjamin¹

¹Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg, Heidelberg, Germany

²Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Heidelberg, Germany

³Royal Free Hospital, London, Cardiology Department, London, Vereinigtes Königreich

⁴Royal Free Hospital, London, Centre of Rheumatology, London, Vereinigtes Königreich

Einleitung:

In the EDITA trial, patients with systemic sclerosis (SSc) and mild pulmonary vascular disease (PVD) treated with ambrisentan had a significant decline of pulmonary vascular resistance (PVR) but not of mean pulmonary arterial pressure (mPAP) vs. placebo after six months¹. The EDITA-ON study aimed to assess long-term effects of open label therapy with ambrisentan vs. no pulmonary arterial hypertension (PAH) therapy.

Methoden:

Patients who participated in the EDITA study and received regular follow-up were included in EDITA-ON. Clinical, echocardiographic, laboratory, exercise and hemodynamic parameters during follow-up were analysed. The primary endpoint was to assess whether continued treatment with ambrisentan vs. no treatment prevented the development of PAH according to the new definition².

Ergebnisse:

Of 38 SSc patients included in the EDITA study four were lost to follow-up. Of the 34 remaining patients (age 55±11 years, 82.1% female subjects), 19 received ambrisentan after termination of the blinded phase, 15 received no PAH medication. The mean follow-up time was 2.59±1.47 years, during which 29 patients underwent right heart catheterization. There was a significant improvement of mPAP in catheterised patients receiving ambrisentan vs. no PAH treatment (1.53±2.53 vs 1.91±2.98 mmHg, p=0.003). In patients without PAH treatment 6/12 patients had PAH vs. 1/17 of patients receiving ambrisentan (p<0.0001).

Schlussfolgerung:

In SSc patients with early PVD, the development of PAH and/or deterioration was less frequent among patients receiving ambrisentan, indicating that early treatment and close follow-up could be beneficial in this high-risk group. Future trials in this field are needed to confirm these results.

Quellenangaben:

¹ Pan Z, Marra AM, Benjamin N, Eichstaedt CA et al. Early treatment with ambrisentan of mildly elevated mean pulmonary arterial pressure associated with systemic sclerosis: a randomized, controlled, double-blind, parallel group study (EDITA study). *Arthritis Res Ther.* 2019 Oct 26;21(1):217.

² Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM et al. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2023 Jan 6;61(1):2200879.

Untersuchung des kardiovaskulären Risikos bei PatientInnen mit Riesenzellarteriitis mittels Messung der aortalen Steifigkeit, sowie der Sonographie der Arteria carotis

Anna-Lena Zang¹, Bengta Sturm¹, Leif-Erik Thiele¹, Andreas Schwarting^{1,2}, Konstantinos Triantafyllias^{1,2}

¹I. Med. Klinik und Poliklinik, Schwerpunkt Rheumatologie, Johannes Gutenberg Universitätsmedizin, Mainz, Germany

²Akut-Rheumazentrum Rheinland-Pfalz, Bad Kreuznach, Germany

Einleitung:

Für Großgefäßvaskulitiden ist ein erhöhtes kardiovaskuläres (CV) Risiko (CVR) beschrieben (1). Daten zum Screening des CRV bei Riesenzellarteriitis (RZA) PatientInnen sind jedoch rar. Ziel unserer Untersuchungen ist es, Surrogatparameter wie die Messung der aortalen Steifigkeit mittels carotid-femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV) (1), sowie Sonographie der Carotiden (2), die für die allgemeine Gesellschaft nachweislich zur Abschätzung des CRV dienen, auch für die krankheitsspezifische Anwendung bei RZA zu untersuchen. Ebenso werden erkrankungsassoziierte Parameter und klassische CV-Risikomarker wie Bluthochdruck, Blutfette und weitere Herz-Kreislauf-Erkrankungen verglichen.

Methoden:

In der Patienten- und Kontrollkohorte erfolgte die Untersuchung der aortalen Steifigkeit mittels dem Goldstandard carotis-femorale Pulswellengeschwindigkeit (cfPWV). Hierbei wird die Pulszeitverzögerung zwischen A. carotis und A. femoralis oszillometrisch bestimmt. Die Sonographie der A. carotis communis und -interna (ACC, ACI) wurde mit B-Mode- & Doppleruntersuchungen durchgeführt. Hierbei wurde die carotid-Intima-Media-Dicke (cIMT) gemessen, ein Plaques-Screening durchgeführt sowie Gefäßwiderstand- (RI) und Pulsatilitätsindizes (PI) mittels maximaler diastolischer, systolischer Flussgeschwindigkeit und mittlere Flussgeschwindigkeit bestimmt.

Ergebnisse:

66 RZA-PatientInnen [78,8%♀; 71,5 J (62-78, IQR)] und 93 ProbandInnen [82,8%♀; 57J (54-62, IQR)] wurden eingeschlossen. Aufteilung in Subgruppen: cfPWV-Gruppe: 62 PatientInnen / 88 Kontrollen; Sono-Gruppe: 47 PatientInnen / 41 Kontrollen. Bei RZA-PatientInnen waren cfPWV [9,90m/s (8,62-10,80, IQR), vs. 7,57m/s (6,89-8,16, IQR); p<0,001] und cIMTmax [0,99 mm (0,90-1,10, IQR), vs. 0,83 mm (0,76-0,93, IQR); p<0,001] signifikant höher als bei der Kontrollgruppe, auch nach Adjustierung für Störfaktoren wie Alter, MAP, BMI (p_{adj}<0,001; p_{adj}0,025). Die Plaquefläche der PatientInnen war

signifikant vergrößert [0,16 cm² (0,07-0,37, IQR), vs.0,045 cm² (0-0,1, IQR); p<0,001]. Zudem waren die Pulsatilitäts- [PI-ACC1,92 (1,58-2,22, IQR) vs. PI1,57 (1,34-1,73, IQR); p<0,001] und Widerstands-Indices [RI-ACC 0,79 (0,75-0,83) IQR) vs. RI 0,73(0,69-0,76) IQR); p<0,001] der ACC in der PatientInnengruppe signifikant erhöht. Dazu korrelieren die Pulsatilitäts-/Widerstandsindices von ACI signifikant mit CRP [(rho=-0,548; p=0,019) / (rho=-0,502; p=0,034)]. Das PatientInnen/ProbandInnen-Alter korrelierte signifikant mit der cIMTmax. [(rho=0,355; p<0,014)/(rho=0,619; p<0,001)].

Schlussfolgerung:

Diese Studie ist die erste, bei der die Kombination der CV-Surrogatparameter cfPWV, cIMT, Gefäßindices und Plaque-Screening in einer der größten RZA-Kohorten angewendet wird. Diese Surrogatmarker haben in der Allgemeinbevölkerung eine prognostische Wertigkeit bezüglich des Auftretens von CV-Ereignissen gezeigt. Mit unserer Studie zeigen wir nun auch die klinische Signifikanz auch bei RZA-PatientInnen. Die Rekrutierung der Kohorte wird weiter fortgeführt.

Quellenangaben:

- 1 Triantafyllias K, et al. Diagnostics (Basel). 2023;13(24)
- 2 Stein JH, et al. J Am Soc Echocardiogr. 2008;21(2):93-111; quiz 89-90.

Treatment of severe systemic sclerosis with blinatumomab, a bispecific anti-CD3/CD19 T cell engager

Christina Gebhardt¹, Giulia Magno², Veit Buecklein², Franziska Szelinski³, Hector Rincon-Arevalo³, Gerulf Haenel², Michael von Bergwelt-Baildon², Thomas Dörner³, Marion Subklewe², Alla Skapenko¹, Hendrik Schulze-Koops¹

¹LMU Klinikum Campus Innenstadt, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, München, Germany

²LMU Klinikum Campus Großhadern, Medizinische Klinik und Poliklinik III, München, Germany

³Charité Campus Mitte, Medizinische Klinik - Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, Germany

Einleitung:

Die systemische Sklerose ist eine schwere Autoimmunerkrankung, bei der B-Zellen sowohl an der Dysregulation des Immunsystems als auch an der Gewebefibrose beteiligt sind. B-Zell-depletierende Therapien haben allerdings uneinheitliche klinische Ergebnisse gezeigt. Vor kurzem wurden CD19-CAR-T-Zellen in der Therapie der SSc verwendet, doch sind CAR-T-Zellen mit mehreren potenziellen Risiken verbunden, insbesondere wenn sie bei systemischen Autoimmunkrankheiten eingesetzt werden. Dazu gehören die Verwendung viraler Vektoren, die potenzielle Persistenz der CAR-T-Zellen im Empfänger, die hohen Kosten der Herstellung und die Notwendigkeit, Patienten mit organotoxischen Verfahren zu konditionieren. Alternative CD19-depletierende Therapien sind daher von großer Bedeutung. Wir berichten hier über den weltweit ersten Einsatz des bispezifischen anti-CD3/anti-CD19-T-Zell-Engagers Blinatumomab bei einer Patientin mit einer schweren, therapierefraktären SSc.

Methoden:

Eine 35-jährige Patientin mit rasch fortschreitender, schwerer SSc trotz intensiver konventioneller Therapien wurde mit vier Zyklen Blinatumomab behandelt. Sicherheit und Wirksamkeit wurden analysiert.

Ergebnisse:

Blinatumomab wurde insgesamt in vier Zyklen verabreicht (zweimal 9 µg/d und einmal 28 µg/d als kontinuierliche intravenöse Infusion über 5 Tage, einmal 28 µg/d über 10 Tage). Die Therapie wurde gut vertragen ohne Hinweise auf akute oder verzögerte Toxizität oder Neurotoxizität. Blinatumomab führte unmittelbar zu einer tiefen peripheren B-Zell-Depletion und am Ende jedes Behandlungszyklus wurden weniger als 10 B-Zellen/µl nachgewiesen. Die Zahl der peripheren T-Zellen war am ersten Tag des ersten Zyklus signifikant reduziert, erholte sich jedoch rasch auf normale

Werte und blieb seitdem stabil. Bemerkenswerterweise traten seit Beginn der Behandlung keine Infektionen auf. Bereits zwei Tage nach Beginn des ersten Zyklus berichtete die Patientin über eine Besserung der klinischen Symptome. Der mRSS war drei Wochen nach Abschluss des vierten Zyklus im Vergleich zum Ausgangswert signifikant reduziert.

Schlussfolgerung:

Wir stellen hier den weltweit ersten Fall vor, in dem Blinatumomab als B-Zell-depletierende Therapie bei einer nicht-malignen Erkrankung eingesetzt wurde. Blinatumomab war sicher und wirksam. Die Behandlung wurde in allen Dosierungen gut vertragen und führte zu einer tiefgreifenden B-Zell-Depletion. Dies führte nicht zu einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen. Klinisch führte die Therapie zu einer raschen Besserung der Symptome. Der langfristige Erfolg der hier beschriebenen Therapie wird überwacht, und es werden weitere Studien folgen müssen, um den Wert der B-Zell-depletierenden Therapie mit Blinatumomab bei SSc zu bestimmen.

Offenlegungserklärung:

Christina Gebhardt: None declared, Guilia Magno: None declared, Buecklein Veit: None declared, Franziska Szelinski: None declared, Hector Rincon-Arevalo: None declared, Gerulf Haenel: None declared, Gerhard Zugmaier Amgen, Michael Bergwelt: None declared, Thomas Dörner: None declared, Marion Subklewe: None declared, Alla Skapenko: None declared, Hendrik Schulze-Koops: None declared

Verschiedenes

VS.01

Safety of Upadacitinib Across Rheumatoid Arthritis, Psoriatic Arthritis, and Axial Spondyloarthritis Encompassing 15,000 Patient-Years of Clinical Trial Data

Gerd R. Burmester¹, Stanley B. Cohen², Atul Deodhar³, Eduardo Mysler⁴, Andrea Rubbert-Roth⁵, Yoshiya Tanaka⁶, Kevin Winthrop³, Priscila Nakasato⁷, Derek Coombs⁷, Andrew Gara⁷, Nasser Khan⁷, Birgit Kovacs⁷, Sebastian Meerwein⁸, Jeffrey R. Curtis⁹

¹Charité University Medicine, Berlin, Germany

²Metroplex Clinical Research Center, Dallas, Texas, United States

³Oregon Health & Science University, Portland, Oregon, United States

⁴Organización Medica de Investigación, Rheumatology, Buenos Aires, Argentina

⁵Division of Rheumatology, Cantonal Clinic St Gallen, St. Gallen, Schweiz

⁶University of Occupational and Environmental Health, Japan, Kitakyushu, Japan

⁷AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, United States

⁸AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Ludwigshafen, Germany

⁹Division of Clinical Immunology and Rheumatology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, Alabama, United States

Einleitung:

Upadacitinib (UPA), an oral JAK-inhibitor, demonstrated efficacy and safety across several rheumatic diseases, including RA, PsA, AS and nr-axSpA. Safety observed with JAK-inhibition to date has highlighted the need to further characterize the long-term safety profile across diverse patient populations.

Methoden:

Safety data (cutoff date: 15 August 2023) from 11 phase 3 UPA trials were compiled for RA (6), PsA (2), AS (2; one phase 2/3), and nr-axSpA (1).^{1,2} Treatment-emergent adverse events (TEAEs) were coded using MedDRA version 26.0. TEAEs were summarized for RA (pooled UPA 15 mg, ADA, and MTX), PsA (pooled UPA 15 mg and ADA), AS (pooled UPA 15 mg), and nr-axSpA (UPA 15 mg). TEAEs are presented as exposure-adjusted event rates (EAERs; events/100 patient-years [E/100 PY] with 95% confidence intervals).

Ergebnisse:

4998 patients (RA, n=3209; PsA, n=907; AS, n=596; nr-axSpA, n=286) received ≥1 dose of UPA 15 mg, totaling 15,895.8 PYs of exposure (**Table**). The rate of AEs leading to discontinuation of study drug was similar across treatment groups and diseases. AEs leading to discontinuation of UPA varied; most frequently were pneumonia (RA; n=22/459), COVID-19 (PsA; n=7/121), headache (AS; n=3/42), and

worsening axial spondyloarthritis and pulmonary embolism (nr-axSpA; both n=2/20). Rates of serious and opportunistic infection were similar across treatment groups and diseases; the rate of serious infection was higher with UPA versus ADA in PsA (**Figure**). Herpes zoster and elevated creatinine phosphokinase (CPK) were reported more often with UPA versus active comparators in RA and PsA. Rates of malignancy excluding nonmelanoma skin cancer (NMSC) were similar across treatment groups and diseases. Higher rates of NMSC were observed with UPA versus active comparators in RA and PsA. Similar rates of MACE and VTE were observed across treatment groups and diseases. The most common cause of death across all diseases was COVID-19/COVID-19 pneumonia. Real-world data are needed to further contextualize and confirm these findings.

Schlussfolgerung:

With the exception of serious infection, herpes zoster, elevated CPK, and NMSC, the rates of TEAEs were similar between UPA and active comparators in RA and PsA. Across diseases UPA demonstrated a consistent safety profile, with no new safety risks identified with long-term treatment.^{1,3,4}

Quellenangaben:

1. Burmester G, et al. RMD Open. 2023;9:e002735.
2. Deodhar A, et al. Lancet. 2022;400:369-79.
3. Cohen SB, et al. Ann Rheum Dis. 2020;80:304-11.
4. Burmester GR, et al. Rheumatol Ther. 2022;9:521-39.

Offenlegungserklärung:

Gerd R. Burmester, MD

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Speaking or consulting fees from AbbVie, Eli Lilly, Galapagos, Janssen, MSD, Pfizer, Roche, and UCB.

Stanley B. Cohen, MD

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Consulting fees and research grants from AbbVie, Amgen, Boehringer Ingelheim, Gilead, Pfizer, Roche, and Sandoz.

Atul Deodhar, MD, MRCP

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Received research grants, consultancy fees, speaker fees, and other support (medical writing support) from Novartis and Pfizer; research grants, consultancy fees, and other support (medical writing support) from AbbVie, Eli Lilly, and UCB Pharma; research grants and consultancy fees from GlaxoSmithKline; consultancy fees and other support (medical writing support) from Galapagos and Janssen; consultancy fees from Boehringer Ingelheim and Celgene; and other support (medical writing support) from Amgen.

Eduardo Mysler, MD

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Consultant of, and received grants/research support from AbbVie, AstraZeneca, BMS, Eli Lilly, GSK, Janssen, Pfizer, Roche, and Sandoz. Hi Bio, Alpine Immunology, Novartis

Andrea Rubbert-Roth, MD

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Received honoraria for lectures and consulting from AbbVie, Amgen, BMS, Eli Lilly, Gilead, Janssen, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi, and UCB.

Yoshiya Tanaka, MD, PhD

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Received speaking fees and/or honoraria from AbbVie, Asahi-Kasei, Astellas, Bristol-Myers Squibb, Chugai, Daiichi-Sankyo, Eisai, Eli Lilly, Gilead, GSK, Janssen, Mitsubishi-Tanabe, Novartis, Pfizer, Sanofi, and YL Biologics, and has received research grants from AbbVie, Asahi-Kasei, Chugai, Daiichi-Sankyo, Eisai, Mitsubishi-Tanabe, and Takeda.

Kevin Winthrop, MD, MPH

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Consulting fees and research grants from AbbVie, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Galapagos, Gilead, Pfizer, Roche, and UCB Pharma.

Priscila Nakasato, MD, Derek Coombs, BA, MPH, Andrew Gara, MD, Sebastian Meerwein, MD, Nasser Khan, MD, Birgit Kovacs, MD, MBA

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Employee of AbbVie and may hold stock or options.

Jeffrey R. Curtis, MD, MS, MPH

Conflicts of Interest/Financial Disclosures: Research grants from AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, CorEvitas, Janssen, Labcorp, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi/Regeneron, and UCB, consulting fees from AbbVie, Amgen, Bristol Myers Squibb, CorEvitas, Janssen, Labcorp, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi/Regeneron, and UCB.

AbbVie and the authors thank the patients, study sites, and investigators who participated in these clinical trials (NCT02706873, NCT02675426, NCT02629159, NCT02706951, NCT02706847, NCT03086343, NCT03104400, NCT03104374, NCT03178487, and NCT04169373). 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 Monica R.P. Elmore, PhD of AbbVie. Editorial support was provided by Angela T. Hadsell of AbbVie.

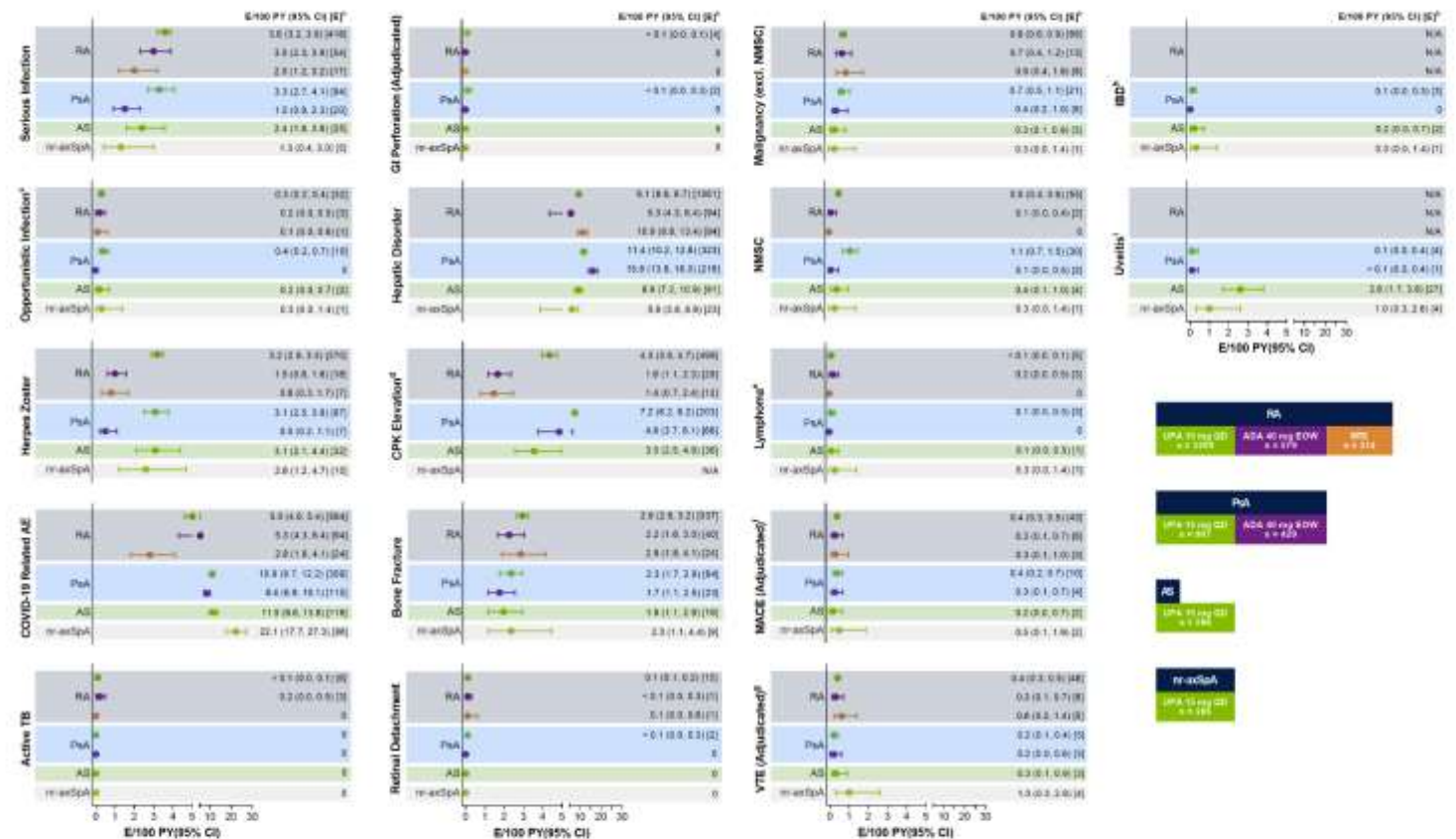
This abstract has previously been submitted to EULAR 2024, where it is currently under consideration.

Table. TEAEs in Patients Treated with UPA, ADA, or MTX Across RA, PsA, AS, and nr-axSpA

| E/100 PY (95% CI) ^a | RA | | | PsA | | AS | nr-axSpA |
|---|--|---|------------------------------|--|---|--|---------------------------------------|
| | UPA 15 mg QD n = 3209 PY = 11661.5 | ADA 40 mg EOW n = 579 PY = 1767.0 | MTX n = 314 PY = 860.7 | UPA 15 mg QD n = 907 PY = 2823.7 | ADA 40 mg EOW n = 429 PY = 1366.0 | UPA 15 mg QD n = 596 PY = 1022.2 | UPA 15 mg QD n = 286 PY = 386.4 |
| Any AE | 202.0 (199.5, 204.6) | 179.2 (173.1, 185.6) | 205.6 (196.2, 215.5) | 227.2 (221.7, 232.8) | 207.2 (199.7, 215.0) | 188.4 (180.1, 197.0) | 205.2 (191.2, 220.0) |
| Any serious AE | 12.6 (11.9, 13.2) | 11.7 (10.2, 13.4) | 9.2 (7.3, 11.4) | 10.5 (9.3, 11.7) | 8.2 (6.7, 9.9) | 7.9 (6.3, 9.8) | 8.5 (5.8, 11.9) |
| Any AE leading to discontinuation of study drug | 4.6 (4.3, 5.1) | 4.5 (3.6, 5.6) | 5.8 (4.3, 7.7) | 5.0 (4.2, 5.9) | 4.4 (3.3, 5.6) | 4.1 (3.0, 5.6) | 5.1 (3.1, 8.0) |
| All deaths ^b | 0.9 (0.7, 1.1) | 0.8 (0.5, 1.4) | 0.9 (0.4, 1.8) | 0.8 (0.5, 1.2) | 0.4 (0.1, 0.9) | 0.1 (0.0, 0.5) | 0 |
| Treatment-emergent deaths ^c | 0.6 (0.4, 0.7) | 0.4 (0.2, 0.9) | 0.1 (0.0, 0.6) | 0.6 (0.3, 0.9) | 0.2 (0.0, 0.6) | 0.1 (0.0, 0.5) | 0 |
| Non-treatment-emergent deaths ^d | 0.3 (0.2, 0.4) | 0.4 (0.2, 0.8) | 0.8 (0.3, 1.7) | 0.2 (0.1, 0.5) | 0.1 (0.0, 0.5) | 0 | 0 |

ADA, adalimumab; AE, adverse event; E, event; EOW, every other week; PY, patient-years; QD, once daily; TEAE, treatment-emergent adverse event; UPA, upadacitinib.
^aData are presented as EAERs, defined as E/100 PYs (95% CI) [number of events]; EAER data were not censored.
^bWith UPA 15 mg treatment, there were a total of 103 deaths in RA, 23 in PsA, 1 in AS, and 0 in nr-axSpA.
^cDefined as on or after the first dose of study drug and ≤ 30 days after the last dose of study drug for UPA 15 mg and MTX or ≤ 70 days for ADA.
^dDefined as > 30 days after the last dose of study drug for UPA 15 mg and MTX or > 70 days for ADA.

Figure. TEAEs of Special Interest in Patients Treated With UPA Across RA, PsA, AS, and nr-axSpA^a



ADA, adalimumab; AE, adverse event of special interest; CPK, creatine phosphokinase; E, event; EAER, exposure-adjusted event rate; EOW, every other week; GI, gastrointestinal; ISD, inflammatory bowel disease; NMSC, non-melanoma skin cancer; PY, patient-years; QD, once daily; TB, tuberculosis; TEAE, treatment-emergent adverse event; UPA, upadacitinib.
^aRA, UPA 15 mg QD (n = 3209), ADA 40 mg EOW (n = 579), MTX (n = 314); PsA, UPA 15 mg QD (n = 907), ADA 40 mg EOW (n = 429); AS, UPA 15 mg QD (n = 596); nr-axSpA, UPA 15 mg QD (n = 286). UPA sample sizes include patients who switched from placebo.
^bData are presented as EAERs, defined as E/100 PYs (95% CI) [number of events]; EAER data were not censored.
^cOpportunistic infections including tuberculosis and herpes zoster.
^dFor the protocol, CPK elevation was not assessed in the nr-axSpA study.
^eCases of abnormal lymphocyte morphology are included (upadacitinib 10 mg RA [1], 15 mg RA [1], and nr-axSpA [1]), as this preferred term is included in the Malignant Lymphoma Standardized MedDRA Queries but were not confirmed to be true lymphomas.
^fMACE was defined as non-fatal myocardial infarction, non-fatal stroke, and cardiovascular death.
^gIVTE includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE) (fatal and non-fatal).
^hISD includes inflammatory bowel disease, colitis (acute, chronic, Crohn's disease, ulcerative proctitis, and proctitis). ISD data were not captured as an AES for RA.
ⁱUrthritis includes urthritis, inter, and interocytitis. Urthritis data were not captured as an AES for RA.

Der Effekt eines Blutflussrestriktionstrainings im Vergleich zu konventionellem Krafttraining auf das Muskelwachstum bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis Arthritis – Ergebnisse einer prospektiven, randomisierten Pilotstudie

Claus-Jürgen Bauer¹, Malin Sturhahn¹, Peter Preuß², Jana Schäfer³, Simon Petzinna¹, Valentin Schäfer¹

¹Medizinische Klinik für Innere Medizin III, Sektion Rheumatologie und Klinische Immunologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany

²Hochschulsport, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, Bonn, Germany

³Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Universitätsklinikum Bonn, Bonn, Germany

Einleitung:

Die rheumatoide Arthritis (RA) und Psoriasis Arthritis (PsA) sind die beiden häufigsten rheumatologischen Arthritis-Formen. Sportliche Aktivität übt bei Betroffenen einen großen Einfluss auf die Krankheitsaktivität, -symptomatik, Lebensqualität und das krankheitsbedingt erhöhte kardiovaskuläre Risiko aus. [1,2]. Im Gegensatz zum konventionellen Krafttraining werden beim Kaatsu-Blutflussrestriktionstraining (BFR), das ursprünglich in Japan als Rehabilitationsmaßnahme entwickelt wurde, pneumatische Manschetten an den Extremitäten eingesetzt und wiederkehrend mit einem definierten Druck aufgepumpt. Der hierdurch modifizierte Blutfluss verspricht ein weniger gewichtsintensives und damit gelenkschonenderes Krafttraining bei dennoch suffizientem Hypertrophieerz [3].

Unsere Studie untersucht erstmalig weltweit den Effekt eines Kaatsu-Blutflussrestriktionstrainings im Vergleich zu konventionellem Krafttraining bei RA- und PsA-Patient:innen.

Methoden:

Von Juni 2022 bis Dezember 2023 vollendeten 44 RA- und 32 PsA-Patient:innen ihre Teilnahme an dieser prospektiven randomisierten Pilotstudie (Ethikkommissionsnummer #217/20). Es erfolgte die Randomisation in drei Gruppen: Kaatsu-BFR-Training (20 RA, 11 PsA), konventionelles Krafttraining "CRT" (12 RA, 10 PsA) und die Nicht-Trainingsgruppe (12 RA, 11 PsA). Das Arm- und Bein-Training erfolgte standardisiert zweimal wöchentlich über einen Zeitraum von 12 Wochen. Vor und nach der (Nicht-)Trainingsphase wurden verschiedene Metriken (FFB-H-P, IPAQ und DAS 28 oder PSAID12), die klinische Untersuchung, CRP- und Myokinspiegel, sonographische Muskelquerschnittsmessungen und Daten der Bioimpedanzanalyse erfasst.

Ergebnisse:

Sonographische Muskelquerschnittsmessungen des Musculus biceps brachii erbrachten eine Zunahme im Zeitraum des Kaatsu-BFR-Training (Mittelwert \pm SD: RA: 0,28mm \pm 0,1, PsA: -0,23mm \pm 0,36) bei unveränderten bis rückläufigen Querschnitten in der CRT-Gruppe (Mittelwert \pm SD: RA: -0,15mm \pm 0,03, PsA: -0,08 mm \pm 0,04) bzw. Kontrollgruppe (Mittelwert \pm SD: RA: -0,03mm \pm 0,22, PsA: -0,14mm \pm 0,05). Ebenso fand sich eine Zunahme des Muskeldiameters des Musculus quadriceps femoris im Zeitraum des Kaatsu-BFR-Training (Mittelwert \pm SD: RA: 0,17mm \pm 0,13, PsA: -0,53mm \pm 0,03) bei unveränderten bis rückläufigen Querschnitten in der CRT-Gruppe (Mittelwert \pm SD: RA: -0,04mm \pm 0,27, PsA: 0,1mm \pm 0,11) bzw. Kontrollgruppe (Mittelwert \pm SD: RA: -0,14mm \pm 0,07, PsA: -0,08mm \pm 0,01).

Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse der vorliegenden Pilotstudie unterstützen die Hypothese, dass mithilfe eines Kaatsu-BFR-Trainings trotz geringerer Gewichtsintensität (verglichen mit konventionellem Krafttraining) dennoch ein adäquater Muskelwachstumsreiz erzielt wird. Somit eröffnen sich für das Kaatsu-BFR-Training als wirksame Alternative zum herkömmlichen Krafttraining mit höherer Gelenkschonung gerade für RA- und PsA-Patient:innen, die durch Arthralgien, Arthritiden und postarthritische Gelenkschäden gezeichnet sind, enorme Perspektiven.

Quellenangaben:

- 1 Katz P, Andonian BJ, Huffman KM. Benefits and promotion of physical activity in rheumatoid arthritis. *Current opinion in rheumatology* 2020;**32**:307–14.
- 2 Kessler J, Chouk M, Ruban T, et al. Psoriatic arthritis and physical activity: a systematic review. *Clinical Rheumatology* 2021;**40**:4379–89. doi:10.1007/s10067-021-05739-y
- 3 Loenneke JP, Wilson JM, Marín PJ, et al. Low intensity blood flow restriction training: a metaanalysis. *Eur J Appl Physiol* 2012;**112**:1849–59. doi:10.1007/s00421-011-2167-x

Offenlegungserklärung:

Es liegen keine Interessenskonflikte vor.

Krankheitsaktivität und Canakinumab-Dosierung in Abhängigkeit vom Mutationsstatus bei Patienten mit Tumornekrosefaktor-Rezeptorassoziertem periodischem Syndrom (TRAPS) – Interimsdaten aus dem RELIANCE-Register

Norbert Blank¹, Catharina Schütz², Markus Hufnagel³, Jörg Henes⁴, Tilmann Kallinich^{5,6}, Prasad Thomas Oommen⁷, Ales Janda⁸, Gerd Horneff^{9,10}, Daniel Windschall^{11,12}, Michael Borte¹³, Jasmin B. Kümmerle-Deschner¹⁴

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Abteilung für Rheumatologie, Innere Medizin V, Heidelberg, Germany

²Medizinische Fakultät und Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Dresden, Germany

³Universitätsklinikum, Medizinische Fakultät, Universität Freiburg, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Sektion Pädiatrische Infektiologie und Rheumatologie, Freiburg, Germany

⁴Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Interdisziplinäre Rheumatologie, Immunologie und Autoimmunerkrankungen (INDIRA) und Klinik für Innere Medizin II, Tübingen, Germany

⁵Charité Universitätsmedizin Berlin, Abteilung für Pädiatrische Pneumologie, Immunologie und Intensivmedizin, Berlin, Germany

⁶Deutsches Rheuma-Forschungszentrum (DRFZ), ein Institut der Leibniz-Gemeinschaft, Berlin, Germany

⁷Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Abteilung für Pädiatrische Onkologie, Hämatologie und Klinische Immunologie, Abteilung für Pädiatrische Rheumatologie, Düsseldorf, Germany

⁸Universitätsklinikum Ulm, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Kinderrheumatologie und Immunologie, Ulm, Germany

⁹Asklepios Kinderklinik Sankt Augustin, Abteilung für Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin, Sankt Augustin, Germany

¹⁰Universitätsklinikum Köln, Abteilung für Kinder- und Jugendmedizin, Köln, Germany

¹¹St. Josef-Stift Sendenhorst, Klinik für Kinder- und Jugendrheumatologie, Nordwestdeutsches Zentrum für Rheumatologie, Sendenhorst, Germany

¹²Universität Halle-Wittenberg, Medizinische Fakultät, Halle, Germany

¹³Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Leipzig, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Leipzig, Germany

¹⁴Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Rheumatologie und autoinflammation reference center Tübingen (arcT), Tübingen, Germany

Einleitung:

Autoinflammatorische periodische Fiebersyndrome wie das Tumornekrosefaktor-Rezeptorassoziierte periodische Syndrom (TRAPS) sind durch schwere systemische und Organentzündungen sowie durch eine hohe Belastung für die Patienten und ihre Familien gekennzeichnet. Eine erfolgreiche Behandlung

wurde in klinischen Studien und in der Praxis mit dem Interleukin-1 β -Inhibitor Canakinumab (CAN) erreicht. In der RELIANCE-Studie werden die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von CAN unter klinischen Routinebedingungen untersucht. In dieser Analyse liegt der Fokus auf TRAPS-Patienten mit pathogener bzw. wahrscheinlich pathogener Genvariante, der Krankheitsaktivität bzw. der CAN-Dosierung.

Methoden:

RELIANCE ist eine prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Beobachtungsstudie in Deutschland. Patienten mit klinisch bestätigter TRAPS-Diagnose, die routinemäßig CAN erhalten, werden in die Studie aufgenommen und Daten unter klinischen Standardbedingungen zur Baseline und in sechsmonatigen Intervallen erhoben und ausgewertet.

Ergebnisse:

In die aktuelle Interimsanalyse mit Daten-Cut-Off Dezember 2022 wurden 21 Patienten mit TRAPS-Diagnose eingeschlossen, von denen 19 eine Genvariante aufwiesen (TNFRSF1A: N=9, VUS: N=10). Das mediane Alter lag bei 15 Jahren und 67% waren weiblich. Im Durchschnitt erhielten TRAPS-Patienten CAN vor Studienbeginn seit 3,5 Jahren (Q1: 2,2; Q3: 5 Jahre). Die Krankheitsaktivität, die anhand der ärztlichen Einschätzung sowie mittels Laborparametern erfasst wurde, war während des Studienverlaufs im Allgemeinen gut kontrolliert (Tab. 1). Der Anteil der Patienten, die nach Arzteinschätzung keine Krankheitsaktivität aufwiesen, war bei Patienten mit pathogener TNFRSF1A-Variante im Vergleich zu den Patienten mit Varianten unklarer Signifikanz (VUS) höher. Im Vergleich dazu wiesen die Patienten mit VUS häufiger eine milde/moderate Krankheitsaktivität auf.

Zu Studienbeginn erhielt die Mehrheit der Patienten (insgesamt 71%) die empfohlene CAN-Startdosierung (SD), wobei der Anteil der Patienten zunahm, die zu Monat 12 sowohl < SD als auch > SD erhielten. In der Gruppe der Patienten mit VUS erhielt ein höherer Anteil der Patienten mehr als die SD im Vergleich zu Patienten mit pathogenen Varianten (Tab.1). Die CAN-Therapie war gut verträglich, wobei zu 17 (81%) Patienten unerwünschte Ereignisse gemeldet wurden (insgesamt 97 Ereignisse, Inzidenzrate/100 Patientenjahre: 185,5). Es gab keine schwerwiegende Ereignisse.

Schlussfolgerung:

Die Daten aus der vorliegenden Interimsanalyse bestätigen die langfristige Wirksamkeit und Sicherheit von Canakinumab bei der Behandlung von TRAPS. Darüber hinaus geben die Ergebnisse weitere Einblicke in die Behandlung von TRAPS in der Praxis, einschließlich der Dosierungspläne und der Auswirkungen von TNFRSF1A-Varianten.

Offenlegungserklärung:

Blank N: Consultant: Boehringer, Novartis, SOBI; Grant/research support: Novartis, SOBI, Schuetz C: Grant/research support: Novartis, Hufnagel M: None, Henes J: Speakers Bureau: ABBVIE, Astra-Zeneca, Boehringer-Ingelheim, BMS, GSK, Janssen, Novartis, SOBI, Pfizer, UCB; Consultant: Janssen, Boehringer-Ingelheim, Kallinich T: Speakers Bureau: Novartis, Sobi; Consultant: Novartis, Sobi; Grant/research support: Novartis, Oommen PT: Grant/research support: Novartis, Janda A: Speakers Bureau: Novartis, Horneff G: Speakers Bureau: Chugai, Lilly, Novartis, Pfizer, Sanofi, Sobi; Grant/research support: MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Windschall D: Speakers Bureau: Abbvie, Pfizer.

MEDAC, Viatrix, Canon, Novartis; Consultant: Abbvie, Viatrix, Pfizer, Novartis; Grant/research support: Abbvie, Pfizer, Roche, Novartis, Borte M: None, Kümmerle-Deschner JB: Speakers Bureau: Novartis, Sobi; Consultant: Novartis, Sobi; Grant/research support: Novartis, Sobi

Tabelle 1: Übersicht über die Krankheitsaktivität und die CAN-Dosierung der TRAPS-Patientenkohorte (N=21) nach Mutationsstatus.

| | path. TNFRSF1A-Variante (N=9) | | VUS* (N=10) | | Wildtyp (N=2) | |
|---|-------------------------------|------------------|-----------------|-----------------|----------------|----------------|
| | Baseline | 12 Monate | Baseline | 12 Monate | Baseline | 12 Monate |
| Patienten in Remission | | | | | | |
| Anzahl der Patienten in Remission, n (%) | 7 (78) | 6 (86) | 2 (22) | 5 (71) | 1 (100) | 2 (100) |
| Arzteinschätzung der aktuellen Krankheitsaktivität, Anzahl der Patienten (%) | | | | | | |
| Keine | 6 (75) | 6 (86) | 0 (0) | 3 (50) | 0 (0) | 0 (0) |
| Mild/moderat | 2 (25) | 0 (0) | 8 (100) | 3 (50) | 1 (100) | 1 (100) |
| Schwerwiegend | 0 (0) | 1 (14) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Laborparameter | | | | | | |
| CRP, mg/dL, Median (Min.; Max.) | 1,4 (0,0; 8,3) | 0,5 (0,1; 17,0) | 0,0 (0,0; 3,3) | 0 (0,0; 0,2) | 0,2 (0,0; 0,3) | 0,2 (0,0; 0,3) |
| SAA, mg/dL, Median (Min.; Max.) | 1,8 (0,2; 55,2) | 0,5 (0,3; 137,0) | 0,5 (0,4; 85,0) | 0,4 (0,2; 11,5) | 0,1 (0,1; 0,1) | 0,2 (0,1; 0,2) |
| Verlauf der CAN-Dosierung, Anzahl Patienten n (%) | | | | | | |
| < SD | 0 (0,0) | 4 (57,1) | 0 (0,0) | 2 (28,6) | 0 (0,0) | 0 (0,0) |
| SD | 7 (77,8) | 2 (28,6) | 7 (70,0) | 1 (14,3) | 1 (50,0) | 1 (50,0) |
| > SD | 2 (22,2) | 1 (14,3) | 3 (30,0) | 4 (57,1) | 1 (50,0) | 1 (50,0) |
| Verteilung der Patienten auf die Dosiskategorien, Anzahl der Patienten n (%) | | | | | | |
| < SD | 4 (44,4%) | | 2 (20,0%) | | 0 (0,0%) | |
| SD | 3 (33,3%) | | 3 (30,0%) | | 1 (50,0%) | |
| > SD | 2 (22,2%) | | 5 (50,0%) | | 1 (50,0%) | |

*Patienten, die keine nachweisbare Mutation in *TNFRSF1A* (n=1) und eine Insertion bei 17q12 (n=1) hatten, wurden in die VUS-Gruppe aufgenommen. CRP, C-reaktives Protein; SAA, Serum-Amyloid A; SD, empfohlene Startdosierung; *TNFRSF1A*, tumor necrosis factor receptor superfamily 1A; TRAPS, Tumornekrosefaktor-Rezeptorassoziertem periodisches Syndrom; VUS, Variante mit unbekannter Bedeutung.

Weniger als SD (<SD) wurde definiert als <87,5% der SD und mehr als SD (>SD) wurde definiert als >112,5 % der SD. Körpergewicht ≤40 kg: Die SD beträgt 2 mg pro kg Körpergewicht alle 4 Wochen bei TRAPS. Körpergewicht >40 kg: Die SD beträgt 150 mg alle 4 Wochen.

VEXAS - Vorstellung einer Fallserie

Josephine Barbara Maria Christ¹, Stephanie Knauber¹, Lukas Frenzel², Frank Faßbender³, Martin-Lorenz Werthmann¹, Johannes Strunk¹

¹Krankenhaus Porz am Rhein, Rheumatologie, Köln, Germany

²Uniklinik Köln, Onkologie, Hämatologie, Klinische Infektiologie, Klinische Immunologie, Hämostaseologie und Internistische Intensivmedizin, Köln, Germany

³Krankenhaus Porz am Rhein, Radiologie, Köln, Germany

Einleitung:

Das 2020 erstmalig beschriebene VEXAS-Syndrom wird den autoinflammatorischen Erkrankungen zugeordnet. Das Akronym VEXAS beschreibt typische Befunde, bzw. die Pathophysiologie des Syndrom-Komplexes.

In der Knochenmarksbiopsie zeigen sich charakteristische zytoplasmatische Vakuolen („V“) in den myeloiden und erythroiden Vorläuferzellen. Eine somatisch („S“) erworbene Mutation des X-chromosomal gelegenen Gens („X“) UBA1, das für das E1-Enzym („E“) codiert, ist ursächlich für die Erkrankung. Die verminderte Expression führt zu einer verringerten Ubiquitinierung von Proteinen und zur Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen. Folge ist ein autoinflammatorisches („A“) Krankheitsbild, welches größtenteils Männer in höherem Lebensalter betrifft.

Methoden:

Wir präsentieren hier eine Fallserie von 6 Patienten mit dem Ziel die heterogene klinische Ausprägung zu beschreiben und bei aktuell fehlendem Therapiestandard die unterschiedlichen therapeutischen Möglichkeiten darzustellen.

Ergebnisse:

Alle Patienten waren männlich und zwischen 72 und 79 Jahren alt. Alle wiesen erhöhte systemische Entzündungsparameter und eine ursächliche Mutation im UBA1-Gen auf. Bei allen Patienten fanden sich im Knochenmark die typischen Vakuolisierungen.

Die Patienten hatte alle langjährige Vordiagnosen. Im Mittel wurde 4,5 Jahre nach Symptombeginn die Diagnose des VEXAS-Syndroms gestellt.

Alle Patienten erhielten bereits vor Diagnosestellung des VEXAS-Syndroms immunsuppressive Therapien. Bei allen Patienten wurde die Therapie nach Diagnose-Stellung unter Berücksichtigung des klinischen Phänotyps angepasst. Diese umfasste neben Colchizin (welches überbrückend eingesetzt wurde), MTX, Interleukin-1-Inhibitoren, den JAK-Inhibitor Baricitinib und Azacitidin.

Schlussfolgerung:

Es können zwei unterschiedliche Therapie - Ansätze unterschieden werden: die Eradikation von Zellen mit der UBA1-Mutation und die Blockade der inflammatorischen Zytokinkaskade. Erstere kann mittels Zytostatika (z.B. Azacitidin) oder der kurativen Stammzelltransplantation erreicht werden. Der Einsatz von Glucocorticoiden und Immunsuppressiva (z.B. Interleukin-Antagonisten und JAK-Inhibitoren) zielt auf Krankheitskontrolle durch Blockierung der proinflammatorischen Zytokine ab.

Wir behandelten die Patienten mit manifestem und transfusionsbedürftigem MDS mit Azacitidin und die Patienten mit vordergründig inflammatorischem Phänotyp mit Interleukin-1-Inhibitoren.

Zukünftig muss erfasst werden, wie lange die Patienten unter suffizienter Symptomkontrolle auf diesen Therapien verbleiben können, um die Effektivität der unterschiedlichen Therapien beurteilen und hieraus Therapieempfehlungen in Abhängigkeit von der Krankheitsausprägung ableiten zu können.

Quellenangaben:

- 1 Beck DB, Ferrada MA, Sikora KA, et al. Somatic Mutations in UBA1 and Severe Adult-Onset Autoinflammatory Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(27):2628-2638. doi:10.1056/NEJMoa2026834
- 2 Al-Hakim A, Savic S. An update on VEXAS syndrome. *Expert Rev Clin Immunol.* 2023;19(2):203-215. doi:10.1080/1744666X.2023.2157262

Offenlegungserklärung:

Die Autoren geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht.

VS.05

Adjuvanted recombinant zoster vaccine (RZV) is the first vaccine to provide durable protection against herpes zoster (HZ) in all age ranges ≥ 50 years: final analysis of efficacy and safety after 11 years (Y) of follow-up

Ana Strezova¹, Javier Diez-Domingo², Juan Carlos Tinoco³, Rafael Leon¹, Jyoti Soni¹, Manjee Tsang⁴, Agnes Mwakingwe-Omari⁵, Sandro Halwe⁶

¹GSK, Wavre, Belgium

²FISABIO, Valencia, Spain

³Hospital General de Durango, Durango, Mexico

⁴GSK, London, Vereinigtes Königreich

⁵GSK, Rockville, United States

⁶GSK (presenter on behalf of the authors), Munich, Germany

Einleitung:

RZV had >90% efficacy against HZ in ≥ 50 - and ≥ 70 -year-olds (YO) in pivotal trials of ~ 4 Y follow-up. There is a need to understand long term vaccine efficacy (VE) by age strata. This final analysis of ZOE-LTFU (NCT02723773) provides, for the first time, long-term VE by age strata, plus safety after 11Y of follow-up since vaccination in ZOE-50/70 efficacy studies (NCT01165177/NCT01165229).

Methoden:

VE during ZOE-LTFU was assessed overall against HZ in participants vaccinated from age 50Y (primary objective) and by age ranges. Additionally, VE was assessed from 1 month after the second dose of RZV (RZV2) in ZOE-50/70, and yearly, overall and in all age ranges (secondary objectives). Analysis of VE for ZOE-LTFU used historical control estimates from the ZOE-50/70 placebo groups. Serious adverse events (SAEs) related to vaccination were recorded.

Ergebnisse:

7258 participants ≥ 50 Y and 3973 participants ≥ 70 Y were included in VE assessment on mTVC over the duration of ZOE-LTFU. Overall, during 6Y follow-up in ZOE-LTFU, VE against HZ was 79.77% (95% CI 73.72–84.61) in participants ≥ 50 Y, and 73.18% (62.94–80.92) in participants ≥ 70 Y. From 1-month post-RZV2 in ZOE-50/70, VE was 87.73% (95% CI 84.89–90.12) in ≥ 50 YO and 84.33% (79.91–87.93) in ≥ 70 YO. Annual VE at Y11 was 82.00% (95% CI 63.03–92.22) in ≥ 50 YO and 72.00% (33.41–89.77) in ≥ 70 YO. No SAEs were considered causally related to RZV vaccination by the investigators.

Schlussfolgerung:

RZV is the only vaccine to demonstrate high efficacy against HZ persisting beyond 10Y. Uniquely, protection extends to all age-groups vaccinated from age ≥ 50 Y. No new concerns regarding RZV long-term safety were identified. Study results provide a better understanding of long-term protection with RZV and can guide decision-making regarding vaccination for HZ prevention.

Offenlegungserklärung:

Funding: GSK (NCT02723773)

This is an ENCORE of an abstract originally submitted for presentation at ECCMID 2024, 27-30 Apr, Barcelona, Spain.

Acknowledgements:

Zoster-049 Study Group. Business & Decision Life Sciences Medical Communication Service Center c/o GSK (writer: Joanne Wolter).

Conflicts of interest: AMO, AS, MT, RL, SH and SJ are employees of GSK. AMO, AS, MT, RL and SJ hold shares in GSK. JDD declares grants or contracts from Sanofi, MSD and Moderna; consulting fees from GSK, MSD, Pfizer, Sanofi and Moderna; payments or honoraria from GSK, Moderna, HIPRA, Pfizer and MSD; support for attending meetings or travel from GSK and Pfizer. The authors declare no other financial and non-financial relationships and activities, and no other conflict of interests. JCT declares no financial and non-financial relationships and activities, and no conflicts of interest.

IgG4-assoziierte Erkrankung – retrospektive Kohortenstudie mit 25 Patienten an einem tertiären Zentrum

Ariane Hammitzsch¹, Sarah Mayr¹, Quirin Bachmann¹, Uwe Heemann¹, Philipp Moog¹

¹Technische Universität München, School of Medicine and Health, Klinikum Rechts der Isar, Abteilung für Nephrologie, München

Einleitung:

IgG4-assoziierte Erkrankungen sind eine Gruppe von Immun-medierten, entzündlich-fibrotischen Erkrankungen, die einzelne Organe betreffen oder auch systemisch auftreten können (1). Oft ist eine Abgrenzung zu malignen und infektiösen Erkrankungen schwierig. Durch eine frühzeitige Diagnose und Therapie können bleibende Organschäden verhindert werden. Bisher werden zur Remissions-induktion zumeist erfolgreich Steroide und/oder Rituximab eingesetzt (2). Klare Empfehlungen für die Erhaltungstherapie fehlen jedoch.

Methoden:

Es wurden retrospektiv alle Patient:innen mit gesicherter IgG4-assoziiierter Erkrankung (IgG4-Serumwert >135mg/dl und positive Histologie) zwischen 2016 und Dezember 2020 aus der rheumatologischen, nephrologischen und der Pankreasambulanz am Klinikum Rechts der Isar der Technischen Universität München eingeschlossen und systematisch bezüglich Organmanifestationen, Laborparametern, Histologie, Therapie und Krankheitsverlauf analysiert.

Ergebnisse:

Die Kohorte zeigte eine ausgeglichene Geschlechterverteilung (52% männlich, 48% weiblich) mit einem medianen Alter bei Diagnose von 52 Jahren (IQR 34.5 – 77.0). Im Median waren zum Einschluszeitpunkt 2 Organe befallen, wobei 56% der Patient:innen einen Multiorganbefall (≥ 2 Organe) zeigten. Die häufigsten betroffenen Organe waren Lymphknoten und Orbita/Tränendrüsen mit jeweils 28%, wobei bei den männlichen Patienten signifikant häufiger ein Befall der Kopf-Hals-Region vorlag. Im Verlauf reduzierte sich die Anzahl der aktiven Organe deutlich.

IgG4 war im Serum bei 61% der Patient:innen erhöht. Bei allen Patient:innen wurde eine Biopsie durchgeführt, wobei nur in 1/25 Fällen alle 3 histologischen Kriterien erfüllt waren.

84% der Patient:innen erhielten initial Steroide, wobei ca. ein Drittel dieser Patient:innen zusätzlich Rituximab erhielt. 4 dieser 6 Patient:innen führten Rituximab fort und 4 weitere Patient:innen bekamen im Verlauf neu Rituximab. In 67% sprachen die Patient:innen auf die erste Therapie an. 15 der Patient:innen (71%) erlitten mindestens einen Relapse und 7 (33%) ≥ 2 Relapse. 43% der Steroid-

behandelten Patienten erlitten Therapie-assoziierte Schäden, wobei beim letzten Follow-up nur noch 6 Patient:innen (28%) Steroid bekamen, 4 davon noch über 7.5 mg/Tag..

Schlussfolgerung:

Die erhobenen Single-Center-Daten zu IgG4-assoziierten Erkrankungen im Verlauf zeigen, dass durch aktuelle Induktionstherapien in den meisten Fällen eine Remission erreicht wird. Dies geht jedoch häufig mit Steroid-assoziierten Schäden einher, so dass alternative Therapien notwendig sind. Zusätzlich zeigt die Anzahl der Rückfälle, dass dringend Strategien zur Remissionserhaltung erarbeitet werden müssen. Hierfür sind neben prospektiven Studien auch nationale (z.B. LÜRIgG-4) bzw. ein europäisches Register notwendig.

Quellenangaben:

1 Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. N Engl J Med. 9. Februar 2012;366(6):539–51.
2 Katz G, Stone JH. Clinical Perspectives on IgG4-Related Disease and Its Classification. Annu Rev Med. 27. Januar 2022;73:545–62.

Offenlegungserklärung:

Ariane Hammitzsch: Boehringer Ingelheim, Lilly, UCB, Novartis.

Sarah Mayr: UCB.

Quirin Bachmann: AbbVie, UCB, Novartis, Pfizer.

Uwe Heemann: keine Konflikte.

Philipp Moog: keine Konflikte.

bDMARD bei der AA-Amyloidose: Hemmung der renalen Progression zur terminalen Niereninsuffizienz

Peter Kvacskay¹, Ute Hegenbart¹, Hanns-Martin Lorenz¹, Stefan Schönland¹, Norbert Blank¹

¹Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V für Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie, Heidelberg, Germany

Einleitung:

Die AA-Amyloidose (AA) kann sich als Folge jeglicher chronisch-entzündlicher Erkrankung manifestieren. Die AA ist assoziiert mit Autoimmunerkrankungen (cid+AA), autoinflammatorischen Syndromen (auto+AA) oder tritt ohne bekannte zugrundeliegende Erkrankung auf und wird dann als idiopathische AA (idio+AA) bezeichnet. Die wichtigste Organmanifestation ist die renale AA, die zu einer terminalen Niereninsuffizienz und konsekutiv zu multiplem Organversagen und zum Tode führen kann. Die Therapie der AA beruht aktuell auf den Ergebnissen von Fallserien und -berichten. Systematische und vergleichende Untersuchungen hinsichtlich der Effektivität verschiedener Therapieoptionen stehen bis dato nicht zur Verfügung.

Methoden:

Bei dieser Studie handelte es sich um eine monozentrische retrospektive Analyse der renalen Progression und des Überlebens von Patienten mit cid+AA (n=34), auto+AA (n=24) und idio+AA (n=25), die mit verschiedenen bDMARD behandelt wurden. Das Ziel der Studie war eine vergleichende Untersuchung der Effektivität verschiedener medikamentöser Therapieoptionen auf die Hemmung der renalen Progression der AA.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 83 Patienten mit renaler AA identifiziert, der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 4,82 Jahre. CRP, SAA und Proteinurie konnten durch den Einsatz von bDMARD im Therapieverlauf signifikant gesenkt werden. Ein Fortschreiten der Erkrankung bis zur terminalen Niereninsuffizienz konnte bei 60 % (cid+AA), 88 % (auto+AA) und 81 % (idio+AA) der Patienten verhindert werden. Tocilizumab wurde insgesamt 34 Patienten mit cid+AA und idio+AA verabreicht und konnte im Vergleich zu anderen bDMARDs die renale Progression zur terminalen Niereninsuffizienz sowie das Fortschreiten der Erkrankung zum Tode signifikant wirksamer hemmen.

Schlussfolgerung:

Der Einsatz von bDMARD führte zu einer signifikanten Verringerung der Proteinurie mit Prävention der terminalen Niereninsuffizienz bei allen drei analysierten Subgruppen der AA. Im Vergleich zu anderen bDMARD zeigte Tocilizumab bei Patienten mit cid+AA und idio+AA eine signifikant wirksamere Hemmung der renalen Progression sowie des Fortschreitens der AA zum Tode. Aus diesen Daten lässt sich eine Evidenz für einen langfristigen Einsatz von bDMARD zur Therapie der AA ableiten, da auch bei bereits bestehender Amyloidose eine effektive Hemmung der Inflammation eine Progression derselben effektiv verhindern kann.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren erklären, dass kein Interessenskonflikt besteht.

Wirksamkeit und Sicherheitsprofil der Influenza-Impfung 2023/2024 bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen - www.RheumaVir.de

Ulf Müller-Ladner¹, Natalie Klüser², Gabriele Gilliam-Feld², Anna Julia Voormann³, Christof Specker⁴, Rebecca Hasseli-Fräbel⁵

¹Justus-Liebig-Universität Gießen, Campus Kerckhoff, Abteilung für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Bad Nauheim, Germany

²Deutsche Rheuma-Liga Berlin e.V., Berlin, Germany

³Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V., Berlin, Germany

⁴KEM | Evang. Kliniken Essen-Mitte gGmbH, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Essen, Germany

⁵Universitätsklinikum Münster, Sektion für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Medizinische Klinik D, Münster, Germany

Einleitung:

Die saisonale Influenza kann mit schweren Verläufen einhergehen und ist mit einem erhöhten Risiko für Komorbiditäten und Mortalität verbunden. Nach Angaben des Robert-Koch-Instituts sind in der Saison 2017/2018 mehr als 25.000 Menschen an einer Influenzainfektion gestorben. Aufgrund der Variabilität des Influenzavirus wird der Impfstoff jährlich angepasst. Dies erfolgt vor der jeweils nächsten Influenzasaison, so dass die Wirksamkeit nicht genau vorhergesagt werden kann. Insgesamt zeigen die bisherigen Impfstoffe jedoch eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit in der Allgemeinbevölkerung.

Methoden:

Im Rahmen einer patientenbasierten longitudinalen Studie (www.RheumaVir.de) wurden die Wirkung und das Sicherheitsprofil des Influenzaimpfstoffs 2023/2024 bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sowie der Einfluss der Impfung auf die Krankheitsaktivität über 6 Monate untersucht. Von Oktober bis Dezember 2023 konnten sich Patientinnen und Patienten nach erfolgter Influenzaimpfung freiwillig für die Studie registrieren. Die Studie wurde gemeinsam mit Forschungspartnerinnen der Deutschen Rheuma-Liga e.V. durchgeführt. Der Aufruf für die Studienteilnahme erfolgte über die medialen Kanäle der Deutschen Rheuma-Liga e.V., der Deutschen Vereinigung Morbus Bechterew e.V. und vielen weiteren Selbsthilfegruppen. Zudem wurde die Studie auch auf sozialen Netzwerken, in Praxen und Kliniken beworben. Die Daten zum Zeitpunkt des Einschlusses (Erstbefragung) wurden hier deskriptiv ausgewertet.

Ergebnisse:

Bis zum 31.12.2023 nahmen 633 Personen an der Studie teil, 87% waren weiblich, 30% waren zwischen 56 und 65 Jahre alt. An einer rheumatoiden Arthritis litten 50%, gefolgt von Kollagenosen (28%), und Spondyloarthritis (27%). Jede dritte Person wurde mit Methotrexat behandelt, gefolgt von Glukokortikoiden (30%) und Tumornekrosefaktor-Hemmern (24%). Nach der Impfung traten bei 50% der Befragten Schmerzen an der Einstichstelle auf, 41% berichteten keine Nebenwirkungen verspürt zu haben. Fatigue nach der Impfung gaben 21% der Befragten an, 14% Cephalgien und 16% Gliederschmerzen (andere Schmerzen als durch die rheumatische Erkrankung). Eine Zunahme der Krankheitsaktivität wurde von 5% der Befragten angegeben. Nur 1% (4 Personen) erhielten nach der Impfung eine neue Immunmodulation oder Kombinations-therapie.

Schlussfolgerung:

Die ersten Ergebnisse zeigen, dass die Influenzaimpfung überwiegend gut vertragen wurde. Lediglich in 5% der Fälle wurde eine Zunahme der Krankheitsaktivität beschrieben, die nur bei 1% der Befragten zu einer Therapieänderung der bestehenden Immunmodulation führte. Ob die Impfung 2023/2024 bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen und unter Immunmodulation die Rate schwerer Verläufe einer Influenzainfektion reduzieren kann, wird die Nachbeobachtung zeigen.

Danksagung:

Wir möchten uns bei allen Teilnehmerinnen und Teilnehmer bedanken sowie bei den Selbsthilfegruppen, rheumatologischen Praxen und Kliniken, die aktiv für die Studie geworben haben und somit einen großen Beitrag zur Datengewinnung geleistet haben.

Tabelle 1: Nebenwirkungen und Änderung der Krankheitsaktivität nach der Influenza-Impfung 2023/2024

| Nebenwirkungen nach Influenza-Impfung | | |
|--|-----------|-----------|
| Schmerzen an Einstichstelle | 317 | 50% |
| Müdigkeit | 131 | 21% |
| Kopfschmerzen | 86 | 14% |
| Gliederschmerzen | 99 | 16% |
| Schüttelfrost | 42 | 7% |
| Andere | 19 | 3% |
| Übelkeit/Erbrechen | 13 | 2% |
| Fieber | 23 | 4% |
| Abdominelle Schmerzen/Diarrhoe | 12 | 2% |
| Allergische Reaktion | 6 | 1% |
| Keine relevanten Nebenwirkungen | 261 | 41% |
| Zunahme Krankheitsaktivität nach Influenza-Impfung | 33 | 5% |
| Stärke des Schubes (Median) | 6 | 3-10 |
| Änderung der Immunmodulation aufgrund der Zunahme der Krankheitsaktivität | | |
| Nein | 14 | 2% |
| Gering (Einsatz von NSAR/ \leq 5 mg Prednisolon/Tag) | 12 | 2% |
| Mehr als 5 mg Prednisolon/Tag | 4 | 1% |
| Neue Immunmodulation/Kombination | 4 | 1% |

Selen-Status bei Patient*innen mit rheumatoider Arthritis, Psoriasisarthritis und juveniler idiopathischer Arthritis

Lukas Wahl^{1,2,3}, Thilo Chillon³, Petra Seemann⁴, Sarah Ohrndorf², Ragna Ochwald⁵, Wolfgang Becker⁶, Lutz Schomburg³, Paula Hoff^{1,2}

¹MVZ Endokrinologikum am Gendarmenmarkt, Berlin, Germany

²Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin, Germany

³Charité - Universitätsmedizin Berlin, Institut für experimentelle Endokrinologie, Berlin, Germany

⁴selenOmed GmbH, Berlin, Germany

⁵MVZ für Laboratoriumsmedizin, Genetik und Mikrobiologie Hamburg GmbH, Hamburg, Germany

⁶MVZ MediVision Altona GmbH, Hamburg, Germany

Einleitung:

Glutathionperoxidase 3 (GPx3) und Selenoprotein P (SELENOP) sind zirkulierende Selenoproteine, die Selen (Se) im Körper transportieren und antioxidativ wirken (1). Ein Se-Mangel kann mit Autoimmunerkrankungen, wie Hashimoto Thyreoiditis assoziiert sein (2). Einige Studien weisen auf einen Se-Mangel bei Patient*innen mit entzündlich-rheumatischen Gelenkerkrankungen (iRMD) hin (3-5). Eine umfassende Analyse des Se-Status durch Bestimmung mehrerer Biomarker (Se, SELENOP und GPx3-Aktivität) erlaubt eine detaillierte Einschätzung der Gesamtmenge und Bioverfügbarkeit des Spurenelementes.

Ziele: Vergleich des Se-Status erwachsener Patient*innen mit rheumatoider Arthritis (RA), Psoriasisarthritis (PsA) und juveniler idiopathischer Arthritis (JIA). Als Kontrollen wurden Patient*innen mit Osteoarthritis (OA) eingeschlossen. Der Fokus lag auf iRMD Patient*innen mit Gelenkbeteiligung.

Methoden:

Es wurden 272 Patient*innen mit RA (n = 131), PsA (n = 67), JIA (n = 22) und OA (n = 52) eingeschlossen. Die Konzentration von Se im Serum wurde gemessen (6). Ein automatischer Sandwich Immunoassay wurde zur Messung von SELENOP im Serum durchgeführt (7). Mittels eines gekoppelten enzymatischen Tests wurde die GPx3-Aktivität im Serum bestimmt (8). Als Referenz diente die EPIC-Studie (9). Die Messungen der drei Se Parameter wurden bezüglich klinischer Daten verblindet in einem analytischen Labor durchgeführt. Routine Laborwerte und demographische Daten wurden aus den Patient*innen-Akten entnommen.

Ergebnisse:

SELENOP und Se zeigten eine positive Korrelation in allen Gruppen. Es gab keinen signifikanten Unterschied in der Se Konzentration zwischen iRMD Patient*innen und Kontrollen ($p = 0.29$). In iRMD Patient*innen war die SELENOP Konzentration signifikant geringer (JIA, PsA: $p < 0.001$; RA: $p = 0.33$). Die GPx3-Aktivität war in der JIA- ($p = 0.017$) und der PsA-Gruppe ($p = 0.0039$) verringert im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dieser Unterschied zeigte sich bei RA nicht. Höhere SELENOP Konzentrationen korrelierten positiv mit einem besseren funktionellen Status, gemessen durch den Funktionsfragebogen Hannover (FFbH), bei Patient*innen mit OA ($p < 0.001$; $R = 0.76$).

Schlussfolgerung:

Zusammenfassend deuten die Analysen darauf hin, dass SELENOP ein besserer Biomarker zur Erfassung des Se-Status ist als Se im Serum, besonders bei Patient*innen mit RA, JIA und PsA. Die Daten zeigen einen Se-Mangel in vielen unserer Patient*innen. In der Kontrollgruppe (OA) korrelierte ein besserer funktioneller Status mit einer höheren SELENOP Konzentration und somit einer besseren systemischen Se Versorgung.

Quellenangaben:

- 1 Rayman MP. Selenium and human health. *The Lancet*. 2012;379(9822):1256-68.
- 2 Wu Q, Rayman MP, Lv H, Schomburg L, Cui B, Gao C, et al. Low Population Selenium Status Is Associated With Increased Prevalence of Thyroid Disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(11):4037-47.
- 3 Schomburg L. Selenium Deficiency Due to Diet, Pregnancy, Severe Illness, or COVID-19-A Preventable Trigger for Autoimmune Disease. *Int J Mol Sci*. 2021;22(16).
- 4 Azzini M, Girelli D, Olivieri O, Guarini P, Stanzial AM, Frigo A, et al. Fatty acids and antioxidant micronutrients in psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 1995;22(1):103-8.
- 5 Honkanen V, Pelkonen P, Mussalo-Rauhamaa H, Lehto J, Westermarck T. Serum trace elements in juvenile chronic arthritis. *Clin Rheumatol*. 1989;8(1):64-70.
- 6 Moghaddam A, Heller RA, Sun Q, Seelig J, Cherkezov A, Seibert L, et al. Selenium Deficiency Is Associated with Mortality Risk from COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(7).
- 7 Hybsier S, Schulz T, Wu Z, Demuth I, Minich WB, Renko K, et al. Sex-specific and inter-individual differences in biomarkers of selenium status identified by a calibrated ELISA for selenoprotein P. *Redox Biol*. 2017;11:403-14.
- 8 Schomburg L, Schweizer U, Holtmann B, Flohé L, Sendtner M, Köhrle J. Gene disruption discloses role of selenoprotein P in selenium delivery to target tissues. *Biochem J*. 2003;370(Pt 2):397-402.
- 9 Hughes DJ, Fedirko V, Jenab M, Schomburg L, Méplán C, Freisling H, et al. Selenium status is associated with colorectal cancer risk in the European prospective investigation of cancer and nutrition cohort. *Int J Cancer*. 2015;136(5):1149-61.

Offenlegungserklärung:

Petra Seemann ist Geschäftsführerin der selenOmed GmbH, Berlin (Deutschland), Lutz Schomburg hält Anteile an der selenOmed GmbH, Berlin (Deutschland), alle anderen Autoren gaben keine Interessenskonflikte an

Empfehlungen der DGRh-Kommission für komplementäre Heilverfahren und Ernährung zur Anwendung von ausgewählten Phytotherapeutika in der Rheumatologie

Gernot Keyßer¹, Inna Frohne², Andreas Michalsen³, Alexander Pfeil⁴, Monika Reuss-Borst⁵, Olaf Schultz⁶, Oliver Sander⁷, Olga Seifert⁸

¹Universitätsklinikum Halle (Saale), Universitätsklinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Halle (Saale)

²Privatpraxis für Rheumatologie, Essen, Germany

³Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Berlin, Germany

⁴Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena, Germany

⁵Rheumatologische Facharztpraxis, Bad Bocklet, Germany

⁶Acura Kliniken Baden-Baden, Abteilung Rheumatologie, Baden-Baden, Germany

⁷Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Rheumatologie, Düsseldorf, Germany

⁸Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie, Nephrologie und Rheumatologie, Leipzig, Germany

Einleitung:

Phytotherapeutika sind ein essentieller Bestandteil traditionell überlieferter Medizinsysteme wie der Ayurvedischen Medizin und der Traditionellen Chinesischen Medizin. Auch außerhalb dieser Systeme werden pflanzliche Präparate für Symptome und Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises angeboten und oft intensiv in der Laienpresse beworben. Die DGRh-Kommission für Komplementäre Heilverfahren und Ernährung (KHE) hat die wissenschaftliche Literatur zu ausgewählten frei verkäuflichen, und von verschreibungsfähigen Phytotherapeutika gesichtet und Möglichkeiten für ihre Anwendung in der Rheumatologie geprüft.

Methoden:

In einer Online-Sitzung der Kommission KHE am 8.2.2023 wurde eine Liste von Phytotherapeutika erstellt, die in der Rheumatologie häufig Anwendung finden (meist als Selbstmedikation). Jedes Mitglied der Kommission führte daraufhin eine Literaturrecherche zu einem oder zwei pflanzlichen Präparaten durch und fasste die Ergebnisse nach einer vorab vereinbarten Matrix zusammen. Dabei wurde zu Borretsch-Öl, Brennnesselpräparaten, Cannabis-Präparaten sowie Zubereitungen von Rosa canina, Rosmarin, Safran und Weidenrinde recherchiert. Außerdem wurde die Datenlage zum Mischpräparat Phytodolor® untersucht. Die Ergebnisse wurden im Umlaufverfahren überprüft und in zwei weiteren Online-Sitzungen der Kommission KHE konsentiert.

Ergebnisse:

Auch wenn für alle untersuchten Pflanzenstoffe Berichte über entzündungshemmende oder immunologische Effekte in vitro und/oder im Tiermodell vorliegen, ist die Evidenz für einen klinisch relevanten Nutzen sehr spärlich. Keines der untersuchten Präparate hat eine therapeutische Wirksamkeit, die eine Anwendung bei Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, insbesondere bei entzündlichen Gelenkerkrankungen, rechtfertigt. Phytotherapeutika auf der Basis von Safran und Rosmarin werden generell nicht empfohlen. Borretsch-Öl aus Samen kann bei standardisierter Herstellung im Rahmen einer gesundheitsbewussten Ernährung eingenommen werden, eine nennenswerte entzündungshemmende Wirkung ist nicht zu erwarten. Die übrigen Pflanzenteile enthalten Pyrrolizidinalkaloide, die als gentoxisch, karzinogen und lebertoxisch eingestuft sind. Von Phytodolor®, sowie Präparaten auf Basis von Brennnessel, Weidenrinde oder Rosa Canina, die bei degenerativen Gelenkerkrankungen auf Patienten-Initiative eingenommen werden, müssen Rheumatologen nicht abraten, wenn ansonsten ein sinnvolles Therapiekonzept eingehalten wird. Für medizinisches Cannabis existiert keine ausreichende Evidenz für eine Verordnung bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen zur Krankheitsmodifikation oder zur symptomatischen Therapie. In Einzelfällen kann jedoch die Anwendung zur Reduktion von chronischen, insbesondere neuropathischen Schmerzen sowie Schlafstörungen und zur Reduktion des Opiatverbrauchs gerechtfertigt sein.

Schlussfolgerung:

Auch wenn die hier vorgestellten pflanzlichen Präparate für die rheumatologische Praxis differenziert betrachtet werden müssen, ist der Stellenwert der Phytotherapie für das Fachgebiet gering und ihre Anwendung nicht als risikofrei anzusehen.

Offenlegungserklärung:

Die Autoren erklären, dass bezüglich des behandelten Themas kein Interessenkonflikt besteht.

Interprofessionelle Ausbildungsstation der Rheumatologie - ein Weg zu mehr motivierten Fachkräften

Oliver Sander¹, Marvin Droste¹, Doris Strauch², Wolfgang Merkt¹, Regine-Astrid Schmidt³, Enrico Lindemann¹, Jörg Distler¹

¹Heinrich Heine-Universität, Universitätsklinikum, Klinik für Rheumatologie, Düsseldorf

²Heinrich Heine-Universität, Universitätsklinikum, Bildungszentrum, Düsseldorf

³Heinrich Heine-Universität, Universitätsklinikum, Physiotherapie Ausbildungszentrum, Düsseldorf

Einleitung:

Interprofessionelle Teams können Patient:innen am besten zusammen behandeln, wenn sie dies zusammen lernen. Die kooperative und interkulturelle Praxis der Gesundheitsberufe gewinnt in einer patientenzentrierten und multidisziplinären Behandlung zunehmend an Bedeutung. Der neue Nationale Kompetenzbasierte Lernzielkatalog und die Approbationsordnung für Ärzt:innen unterstreichen die Bedeutung der interprofessionellen Lehre. Neben der interprofessionellen Kommunikation und Teamarbeit sind Kompetenzen im Bereich Rollen und Zuständigkeiten, ethische Aspekte und Konfliktlösung relevant. Ziel des Projekts ist die Planung, Implementierung und Evaluation einer interprofessionellen Ausbildungsstation in der Klinik für Rheumatologie an dem Universitätsklinikum Düsseldorf (UKD).

Methoden:

Auszubildende verschiedener Professionen (PJ-Studierende der Medizin, Auszubildende der Pflegeberufe, Auszubildende der Physiotherapie) übernehmen unter Supervision von examinieren Fachkräften (Pflege, Physiotherapie und Ärzteschaft) die Betreuung von stationär behandelten Patienten mit entzündlich rheumatischen Systemerkrankungen. Fokus ist die bestmögliche interprofessionelle Versorgung von erwachsenen Patient:innen, welche gleichermaßen einen hohen Sicherheitsstandard verspricht. Dieses erfolgt durch reflektierte, eigenverantwortliche Involvierung in den Behandlungsprozess, den professionellen Umgang mit Patienten verschiedener Altersgruppen als auch die respektvolle und informierte Berufsgruppen übergreifende Zusammenarbeit. Die Lernenden werden durch pädagogisch weitergebildete Praxisanleiter:innen, jedoch auch examinierte Krankenpfleger:innen, Physiotherapeut:innen sowie internistisch/rheumatologische Oberärzt:innen und Assistenzärzt:innen supervidiert.

Ergebnisse:

Im Frühdienst betreuen 4 Personen (1 PJ'ler:in/ 2 Auszubildende Pflege / 1 Auszubildende Physiotherapie) und im Spätdienst 3 Personen (1 PJ'ler:in/ 2 Auszubildende Pflege) 2-4 Patient*innen. Ärztliche, pflegerische und physiotherapeutische Tagesabläufe werden im Rahmen des IDA-R-Projektes aufeinander abgestimmt und ein gemeinsamer interprofessioneller Tagesablauf erstellt. Insbesondere werden Reflexions- und Feedbackzeiten, die die Grundlage nachhaltigen Lernens bilden, geplant und durchgeführt. Rotationen des Teams finden 4-wöchentlich statt. Folgende Projektteile wurden umgesetzt: Evaluation der Voraussetzungen, Erstellung eines Arbeitsplans, Vorbereitende Lerneinheiten, Administrative und curriculare Umsetzung, Pilotierung, Evaluation und Feedback, SOPs für Ausdehnung auf andere Ausbildungsbereiche. Interprofessionelle Lehr- und Lerneinheiten konnten im gemeinsamen Einsatz angewandt werden. Die Zufriedenheit der Patient*innen, Lernenden und Lehrenden in der ersten Phase war sehr groß.

Schlussfolgerung:

Eine interprofessionelle Ausbildungsstation kann unter Einbeziehung verschiedener Professionen erfolgreich umgesetzt werden. Die Kernkompetenzen können in der interprofessionellen Begegnung der Gesundheitsberufe erlernt und ausgebildet werden. Dies geschieht am besten in der klinisch praktischen Ausbildung im Theorie-Praxis-Transfer. Das UKD plant das Konzept der IDA nach Abschluss der Pilotierung und dessen Evaluation schrittweise auf mehreren Stationen zu realisieren und auf mehr Professionen auszuweiten.

JAK-Inhibition bei erwachsenen, monogenetischen Immundefekt-Patienten mit Immundysregulation – eine monozentrische Fallserie

Marcus von Deimling^{1,2}, Alexandra Hirsch^{1,2}, Christoph Geier^{1,2}, Sigune Goldacker^{1,2}, Klaus Warnatz^{1,2,3}

¹Uniklinik Freiburg - Department Innere Medizin, Klinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie, Freiburg im Breisgau, Germany

²Uniklinik Freiburg - Centrum für Chronische Immundefizienz - CCI, Freiburg im Breisgau, Germany

³Universitätsspital Zürich, Klinik für Immunologie, Zürich, Schweiz

Einleitung:

Patienten mit einem klinisch gesicherten Immundefekt, in der Regel gekennzeichnet durch eine pathologische Infektanfälligkeit durch einen Antikörpermangel, zeigen häufig zusätzlich Zeichen einer Immundysregulation im Sinne einer Autoimmunität. Bei ca. 20% aller Patienten mit einem Immundefekt lässt sich eine monogenetische Ursache feststellen. Hier stechen insbesondere Gain-of-function-Mutationen in STAT1 und STAT3 hervor. Bei der STAT1 GOF-Erkrankung kommt es vermehrt zu Infektionen mit Pilzen und Bakterien, aber auch zu Entzündungen und Autoimmunität als Folge der fehlregulierten Immunreaktion. Zu den führenden Symptomen der Erkrankung gehört die Chronisch Mucocutane Candidiasis (CMC). Zu den führenden ersten Symptomen einer STAT-3-GOF-Erkrankung gehören autoimmun bedingte Zytopenien, Lymphoproliferation und Enteropathien. Da die STAT-Moleküle von JAK-Proteinen aktiviert werden, stellen JAK-Inhibitoren eine potentielle Option zur Behandlung der Patienten mit GOF-Mutationen im STAT1/3 Signalweg dar. In der Literatur zeigen sich ambivalente Ergebnisse, sodass wir hier unsere klinische Erfahrung in der Behandlung von Immundefekt-Patienten teilen möchten.

Methoden:

Wir stellen jeweils 3 erwachsene Patienten mit gesicherter STAT1- bzw. 4 Patienten mit STAT3-GOF-Mutation, welche in der Vergangenheit bzw. aktuell mit einem JAK-Inhibitor behandelt wurden vor. Zudem stellen wir eine Patientin mit gesichertem COPA-Syndrom mit Antikörpermangel, seropositiver chronischer Polyarthritits und Lungenbeteiligung vor.

Ergebnisse:

Vier von acht Patienten haben langfristig auf die JAK-Inhibition partiell bis sehr gut angesprochen (STAT1: 1/3, STAT3:2/4, COPA: 1/1). Gründe für den Therapieabbruch der übrigen Patienten waren fehlende Adhärenz (Pat 1: STAT1), Herpes Zoster (Pat 2: STAT1), unzureichendes Ansprechen auf die Arthritis (Pat 5: STAT3) oder Schub der Autoimmunzytopenie kurz nach Therapiebeginn (Pat. 7: STAT3).

Insbesondere letztere Patientin zeigte sich im weiteren Verlauf ausgeprägt therapierefraktär und ist bei schweren Infekt komplikationen bei unkontrollierbarer Neutropenie verstorben. Hinweise auf eine vermehrte bakterielle Infektanfälligkeit im Rahmen des zu Grunde liegenden Immundefekts zeigten sich bei zwei Patienten (Pat 3: STAT1; Pat 8: COPA). Bei den übrigen Patienten zeigte sich während des Einsatzes der JAK-Inhibition eine gute Verträglichkeit.

Schlussfolgerung:

Eine JAK-Inhibition stellt eine Behandlungsmöglichkeit bei Patienten mit monogenetischen Immundefekten dar, welche sich insbesondere durch eine Immundysregulation auszeichnen. Die kleine Fallzahl ermöglicht keine Aussage zum Sicherheitsprofil, eine wesentliche gesteigerte Infektanfälligkeit im Vergleich zu Patienten mit rheumatologischer Grunderkrankung lässt sich aber nicht ableiten.

Offenlegungserklärung:

Keine Interessenskonflikte.