J. Miner. Stoffwechs. Muskuloskelet. Erkrank.
2020 · 27:125–128
<https://doi.org/10.1007/s41970-020-00130-w>
Online publiziert: 21. August 2020
© Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von
Springer Nature 2020

COVID-19 und Biologika – keine Signale, ... aber jetzt bitte nicht Biologika als COVID-19-„Prophylaxe“

EULAR – COVID-19 Offizielles EULAR-Register

Originalpublikation

Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, et al (2020) Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 79(7):859–866. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217871>

Molander V, Bower H, Askling (2020) JOP0034 Does the risk of venous thromboembolism vary with disease activity in rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 79:23–24

Zusammenfassung

In den letzten Monaten haben sich keine Signale gezeigt, dass sich durch den Einsatz immunmodulierender Medikamente ein erhöhtes Infektionsrisiko im Zusammenhang mit Coronavirus ergibt. Die Pandemie ist bei Rheumatherapie nicht mit einem schlechteren Outcome oder mit vermehrten Krankenhausaufenthalten assoziiert. Die Registerstudie „EULAR and Global Rheumatology Alliance COVID-19“ umfasst die Daten von 600 rheumatologischen Patienten mit COVID-19 aus 40 Ländern. Kurzgefasst, ungefähr die Hälfte der Fälle (46 %) musste stationär behandelt werden, 9 % starben. Ein großer Teil der Patienten kam aus Nordamerika und Europa, war weiblich und in der Altersgruppe 50–65 Jahre; Anteil der Patienten mit rheumatoider Arthritis: 38 %, SLE: 14 %, Psoriasis-Arthritis: 12 %. An Komorbiditäten wurde gefunden Bluthochdruck 33 %, Lungener-

Raimund Lunzer

Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg, Graz, Österreich

News-Screen Rheumatologie

krankungen 21 %, Diabetes 12 %, Herz-Kreislauf-Erkrankungen 11 %, chronische Niereninsuffizienz (Endstadium) 7 %. 80 % der Patienten befanden sich entweder in Remission oder hatten eine geringe Krankheitsaktivität.

Kardiovaskuläre Erkrankungen (Hazard Ratio, HR 1,86), Lungenerkrankungen (HR 2,48), Diabetes (HR 2,61) und chronische Nierenerkrankung (HR 3,02) erhöhten das Risiko für eine stationäre Aufnahme.

Eine Prednisondosis ≥ 10 mg/Tag war mit einer doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit für eine Krankenhauseinweisung verbunden (Odds Ratio, OR 2,059).

Die Gabe eines DMARDs in Monotherapie oder in Kombination mit Biologika oder JAK-Hemmern war nicht mit einem signifikant höheren Risiko für stationäre Behandlungen assoziiert (OR 1,23 bzw. OR 0,74). Interessanterweise fand sich unter TNF- α -Inhibitoren sogar ein deutlich geringeres Risiko (OR 0,4!!) für stationäre Therapien bei COVID-19-Infektionen.

Die Autoren weisen auch auf einen möglichen Selektionsbias hin, denn die Falldaten legen nahe, dass eher schwere Fälle aufgenommen würden und milde oder asymptomatisch verlaufende Fälle verständlicherweise, da nicht getestet, nicht gemeldet wurden.

Kommentar

Erst einmal beruhigende Daten für unsere Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen unter einer Basistherapie, steht doch gerade diesen Patienten neben der sozialen Isolation, die nicht unerheblich ist, die Unsicherheit ins Gesicht geschrieben. Was aber auf keinen Fall jetzt den Reflex auslösen sollte, Biologika als Prophylaxe zu sehen. Die Antimalaria-Hysterie sollte nicht noch einmal um sich

greifen, wo dann genau die Patienten die Therapie verlieren, die sie dringend gebraucht hätten.

SLE (Lupus) und Mortalität – nach wie vor hoch!

Originalpublikation

Bultink IEM, de Vries F, van Vollenhoven RF, Lalmohamed A (2020) Mortality, causes of death and influence of medication use in patients with systemic lupus erythematosus vs matched controls. *Rheumatology (Oxford)*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa267>

Zusammenfassung

Analyse, um bei SLE-Patienten das Risiko für die Mortalität abzuschätzen sowie den Einfluss einer Medikamentenexposition auf das Mortalitätsrisiko. Kohortenstudie unter Verwendung des britischen „Clinical Practice Research Datalink“, der „Hospital Episode Statistics“ und der nationalen Sterbeurkunden (von 1987 bis 2012). Jeder SLE-Patient ($n=4343$) wurde nach Alter und Geschlecht mit bis zu sechs Kontrollen ($n=21.780$) verglichen. Patienten mit SLE hatten eine 1,8-fach erhöhte Sterblichkeitsrate für die Gesamtmortalität im Vergleich zu alters- und geschlechtsangepassten Probanden. Die Hazard Ratio (HR) war bei Patienten im Alter von 18 bis 39 Jahren am höchsten mit $HR=4,87$. Die Mortalitätsraten unterschieden sich nicht signifikant zwischen männlichen und weiblichen Patienten. Die kumulative Verwendung von Glukokortikoiden erhöhte die Sterblichkeitsrate, während die HR bei kumulativer Verwendung von niedrig dosiertem Hydroxycloquin um 45 % reduziert wurde. Patienten mit SLE hatten erhöhte ursachenspezifische Sterblichkeitsraten

für Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Infektionen, nicht infektiöse Atemwegserkrankungen und für Todesfälle aufgrund von Unfällen oder Selbstmord.

Kommentar

Auch wenn wir mittlerweile sehr gute Therapieoptionen anbieten können, haben die Kollagenosen eine nahezu doppelt so hohe Sterblichkeit aufzuweisen. Die Verwendung von Glukokortikoid und die Diagnose in einem jüngeren Alter sind mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko verbunden. Die Verwendung von HCQ reduzierte die Sterblichkeitsrate signifikant, aber dieser Zusammenhang wurde nur in der niedrigsten kumulativen Expositionsgruppe gefunden. Im Zeitalter der Biologika können wir den SLE zwar besser verstehen, aber die Krankheitsverläufe sind deswegen nicht plötzlich milder, es handelt sich weiter um schwere Systemerkrankungen.

Kleiner Blick über den Tellerrand, zu den AugenärztInnen

Originalpublikation

Gaggiano C, Sota J, Gentileschi S, et al (2020) The current status of biological treatment for uveitis. *Expert Rev Clin Immunol* 1–25. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2020.1798230>

Zusammenfassung

Die Uveitis ist eine der Hauptursachen für Blindheit in westlichen Ländern und macht etwa 15 % des vermeidbaren Sehverlusts aus. Das Ziel einer schnellen und anhaltenden steroidfreien Remission sollte für alle Patienten so früh wie möglich im Verlauf der Krankheit festgelegt und angemessen verfolgt werden, um eine bessere Chance zu haben, das endgültige visuelle Ergebnis zu verbessern. Ein multidisziplinärer Ansatz für den Patienten ist erforderlich, insbesondere wenn die Uveitis im Zusammenhang mit einer systemischen Erkrankung auftritt. Bisher hat nur Adalimumab die EMA- und FDA-Zulassung für die Behandlung von Uveitis erhalten, während andere biologische Arzneimittel off-label eingesetzt werden. Die Verwen-

dung von Adalimumab, Infliximab und Interferon- α 2a wird nach dem Versagen herkömmlicher DMARDs von der Initiative Fundamentals Of Care for Uveitis (FOCUS) empfohlen. Die American Academy of Ophthalmology empfiehlt Infliximab und Adalimumab nachdrücklich als Erst- oder Zweitlinientherapie für Patienten mit Uveitis.

Weitere Wirkstoffe wie Golimumab, Certolizumab Pegol, Rituximab, Anakinra, Canakinumab, Tocilizumab und Sarilumab sollten berücksichtigt werden, wenn Non-Responder-Patienten auf biologische Zweit- oder Drittlinientherapien umgestellt werden. Mit Etanercept, Abatacept, IL-17- und IL-23-Inhibitoren wurden weniger effektive Ergebnisse erzielt. Es wird angenommen, dass die Beeinflussung des intrazellulären JAK- und STAT-Weges durch entsprechende JAK-Inhibitoren eine vielversprechende therapeutische Strategie sein könnte.

Kommentar

So selten ist die Uveitis nicht. Das Ziel einer schnellen und anhaltenden steroidfreien Remission dieser schmerzhaften Augenentzündungen sollte für alle Patienten zu Beginn des Krankheitsverlaufs verfolgt werden, um eine bessere Chance zu haben, das endgültige visuelle Ergebnis zu verbessern.

Die Zulassungen für TNF-Inhibitoren der FDA und EMA bei Uveitis sind nicht zu mannigfaltig. Für die Augenärzte stellt die internistische Abklärung und Indikation eine Herausforderung dar. Dieser Übersichtsartikel aus Italien beschreibt die derzeitigen alternativen Optionen bei therapierefraktärer Uveitis. Die JAK-Inhibitoren sind als neue Option klar angeführt, nicht aber die IL-17-, IL-23-, IL-6-Inhibitoren sowie auch nicht Abatacept und Etanercept.

Aktuellste Empfehlung für das Management bei rheumatischen Erkrankungen während der COVID-19-Pandemie

Originalpublikation

Mikuls TR, Johnson SR, Fraenkel L, et al (2020) American College of Rheumatology Guidance for the Management of Rheumatic Disease in Adult Patients During the COVID-19 Pandemic: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. <https://doi.org/10.1002/art.41437>

Kommentar

Dies sind die aktuellsten Empfehlungen für das Management von Patienten unter einer Basistherapie mit Stand August 2020. Angesichts der geringen verfügbaren Evidenz und der sich schnell entwickelnden Literatur wird diese Anleitung jedoch als „News Screen“ präsentiert, und zukünftige Aktualisierungen werden folgen. In dieser Übersicht wird versucht, auf alle Eventualitäten einzugehen.

Generelle Empfehlungen

- Das Risiko schlechter Ergebnisse bei einer COVID-19-Infektion scheint hauptsächlich mit allgemeinen Risikofaktoren wie Alter und Komorbidität in Zusammenhang zu stehen. (Konsensniveau: hoch)
- Die Patienten sollten über allgemeine vorbeugende Maßnahmen beraten werden, z. B. soziale Distanzierung und Händehygiene. (Konsensniveau: hoch)
- Im Rahmen eines Entscheidungsprozesses zwischen Arzt und Patienten können ausgewählte Maßnahmen zur Reduzierung von Begegnungen im Gesundheitswesen und einer möglichen Exposition gegenüber SARS-CoV-2, über allgemeine Präventionsmaßnahmen hinaus, sinnvoll sein, wie beispielsweise eine verringerte Häufigkeit der Laborkontrollen, Verwendung von Telemedizin, verlängerte Dosierungsintervalle von parenteralen Medikamenten. (Konsensniveau: mäßig bis hoch)
- Falls angezeigt, sollten Glukokortikoide in der niedrigstmöglichen Dosis verwendet werden, um rheu-

matische Erkrankungen unabhängig von Exposition oder Infektionsstatus zu kontrollieren. (Konsensniveau: mäßig bis hoch)

- Glukokortikoide sollten unabhängig von Exposition oder Infektionsstatus nicht abrupt abgesetzt werden. (Konsensniveau: hoch)
- Falls angezeigt, sollten ACE-Hemmer oder ARBs in vollen Dosen fortgesetzt oder eingeleitet werden. (Konsensniveau: mäßig bis hoch)

Empfehlungen zur laufenden Behandlung von Patienten mit stabiler rheumatischer Erkrankung ohne Infektion oder bekannte SARS-CoV-2-Exposition und bei Patienten mit SLE

- Laufende Behandlung bei Patienten mit stabiler rheumatischer Erkrankung HCQ/CQ, SSZ, MTX, LEF, Immunsuppressiva (z. B. Tacrolimus, CSA, MMF, AZA), Biologika, JAK-Inhibitoren und NSAR können fortgesetzt werden. Dies schließt Patienten mit GCA mit einer Indikation ein, bei denen IL-6-Rezeptorinhibitoren fortgesetzt werden sollten, falls verfügbar. (Konsensniveau: mäßig bis hoch)
- Denosumab kann weiterhin verabreicht werden, wobei die Dosierungsintervalle bei Bedarf auf nicht mehr als alle 8 Monate verlängert werden, um die Anzahl der Begegnungen im Gesundheitswesen zu minimieren. (Konsensniveau: mäßig)
- Bei Patienten mit einer lebenswichtigen organbedrohenden rheumatischen Erkrankung in der Vorgeschichte sollten Immunsuppressiva nicht dosisreduziert werden. (Konsensniveau: mäßig)

Behandlung von SLE

- Bei Patienten mit neu diagnostizierter Krankheit sollte HCQ/CQ mit der vollen Dosis begonnen werden, sofern verfügbar. (Konsensniveau: hoch)
- Bei schwangeren Frauen mit SLE sollte HCQ/CQ in der gleichen Dosis fortgesetzt werden, sofern verfügbar. (Konsensniveau: hoch)

- Falls angezeigt, kann Belimumab eingeleitet werden. (Konsensniveau: mäßig)

Anleitung zur Behandlung neu diagnostizierter oder aktiver rheumatischer Erkrankungen ohne Infektion oder bekannte SARS-CoV-2-Exposition

- Bei Patienten, deren Krankheit mit HCQ/CQ gut kontrolliert wird, sollte dieser DMARD fortgesetzt werden, sofern verfügbar. Wenn kein Zugang möglich ist, auch bei Patienten mit aktiver oder neu diagnostizierter Krankheit, sollte ein Wechsel zu einem anderen konventionellen synthetischen DMARD, entweder als Monotherapie oder als Teil einer Kombinationstherapie, in Betracht gezogen werden. (Konsensniveau: mäßig bis hoch)
- Bei Patienten, deren Krankheit mit einem IL-6-Rezeptorinhibitor gut kontrolliert wird, sollte dieser DMARD fortgesetzt werden, sofern verfügbar. Wenn Sie nicht auf den Wirkstoff zugreifen können, sollten Sie einen Wechsel zu einem anderen Biologikum in Betracht ziehen. (Konsensniveau: moderat)
- Bei Patienten mit mäßiger bis hoher Krankheitsaktivität trotz optimaler konventioneller synthetischer DMARDs kann mit Biologika begonnen werden. (Konsensniveau: hoch)
- Bei Patienten mit aktiver oder neu diagnostizierter Arthritis können herkömmliche csDMARDs gestartet werden. (Konsensniveau: mäßig)
- Falls angezeigt, können niedrig dosierte Glukokortikoide (≤ 10 mg Prednisonäquivalent/Tag) oder NSAR begonnen werden. (Konsensniveau: mäßig bis hoch)
- Bei Patienten mit systemisch entzündlichen oder lebenswichtigen organbedrohenden Erkrankungen (z. B. Lupusnephritis oder Vaskulitis) können hochdosierte Glukokortikoide oder Immunsuppressiva (z. B. Tacrolimus, CSA, MMF, AZA) eingeleitet werden. (Konsensniveau: mäßig)

- Im Zusammenhang mit einem Medikamentenmangel aufgrund von COVID-19 sollten neue HCQ/CQ-Empfehlungen für nicht von der FDA zugelassene Indikationen vermieden werden. (Konsensniveau: hoch)

Anleitung zur Behandlung von rheumatischen Erkrankungen nach bekannter SARS-CoV-2-Exposition und im Zusammenhang mit aktivem oder mutmaßlichem COVID-19

Nach SARS-CoV-2-Exposition:

- HCQ/CQ, SSZ und NSAR können fortgesetzt werden. (Konsensniveau: mäßig bis hoch)
- Immunsuppressiva wie Tacrolimus, CSA, MMF, AZA, nicht-IL-6-Biologika und JAK-Inhibitoren sollten vorübergehend abgesetzt werden, bis ein negatives Testergebnis für COVID-19 vorliegt oder nach 2 Wochen symptomfreier Beobachtung. (Konsensniveau: mäßig)
- Unter bestimmten Umständen können IL-6-Rezeptorinhibitoren im Rahmen eines gemeinsamen Entscheidungsprozesses fortgesetzt werden. (Konsensniveau: mäßig)

Dokumentiertes oder vermutliches COVID-19:

- Unabhängig vom Schweregrad der COVID-19-Infektion kann HCQ/CQ fortgesetzt werden, SSZ, MTX, LEF, Immunsuppressiva, nicht-IL-6-Biologika und JAK-Inhibitoren sollten jedoch gestoppt oder zurückgehalten werden. (Konsensniveau: mäßig bis hoch)
- Bei Patienten mit schweren respiratorischen Symptomen sollten NSAR abgesetzt werden. (Konsensniveau: mäßig)
- Unter bestimmten Umständen können IL-6-Rezeptorinhibitoren im Rahmen eines gemeinsamen Entscheidungsprozesses fortgesetzt werden. (Konsensniveau: mäßig)

Wiederaufnahme der Behandlung nach COVID-19:

- Bei Patienten mit unkomplizierten COVID-19-Infektionen, gekennzeichnet durch leichte oder keine

Lungenentzündung, die ambulant oder über Selbstquarantäne behandelt werden, kann erwogen werden, die Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit csDMARDs, Biologika und JAK-Hemmern wieder aufzunehmen, innerhalb von 7 bis 14 Tagen nach Beendigung der Symptome.

- Bei Patienten mit einem positiven PCR-Testergebnis für SARS-CoV-2, die jedoch asymptomatisch sind und bleiben, kann erwogen werden, 10 bis 17 Tage später die Behandlung rheumatischer Erkrankungen mit csDMARDs, Immunsuppressiva, Biologika und JAK-Inhibitoren wieder aufzunehmen. Das PCR-Ergebnis wird als positiv angegeben. (Konsensniveau: hoch)
- Entscheidungen über den Zeitpunkt der Wiederaufnahme der Therapie rheumatischer Erkrankungen bei Patienten, die sich von einer schwereren COVID-19-bedingten Erkrankung erholen, sollten von Fall zu Fall getroffen werden. (Konsensniveau: hoch)

Rheumatoide Arthritis: Was ist zu Beginn „das Beste“ ... ?

Originalpublikation

Moura CS, Schieir O, Valois MF, et al (2020) Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis Methotrexate Management: Results From a Prospective Cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 72(8):1104–1111. <https://doi.org/10.1002/acr.23927>

Zusammenfassung

Analyse einer multizentrischen Früharthritis-RA-Kohorte definiert im Zeitraum 2007–2017, wenn innerhalb eines Jahres nach Auftreten der Symptome die ACR/EULAR RA-Kriterien erfüllt waren.

Bei 1484 Patienten mit früher RA wurde MTX gestartet. Wenn MTX als subcutane Therapie begonnen wurde, konnte MTX als Monotherapie bei 79 % beibehalten werden. Wenn MTX oral eingeleitet wurde, musste die MTX-Therapie bei 55 % geändert oder ergänzt werden. Die meisten Therapieanpassungen umfassten das Hinzufügen eines

csDMARD oder den Wechsel zu einem bioDMARD. Die Autoren stellen auch die große Variabilität in der Art und Weise dar, wie MTX-basierte Therapien in der klinischen Praxis verschrieben werden.

Auf alle Fälle unterstützen die Ergebnisse die Anwendung einer subcutanen MTX-Monotherapie als Ersttherapie. Für die anschließende Behandlung nach einer anfänglichen MTX-basierten Therapie hatten diejenigen Patienten, die entweder eine Biologika- oder eine Dreifachtherapie erhielten, eine längere Zeit bis zur Änderung der Behandlung als eine orale MTX-Monotherapie.

eULAR-Beitrag 2020 – Nordstar Trial

Originalpublikation

Hetland ML, Haavardsholm EA, Rudin A, et al (2020) A multicenter randomized study in early rheumatoid arthritis to compare active conventional therapy versus three biological treatments: 24 week efficacy results of the NORD-STAR trial. Presented at: EULAR 2020 E-Congress; June 3–6, 2020. Abstract OP0018.

Zusammenfassung

„Nordstar“, eine skandinavische Strategiestudie, untersucht, welches Therapiekonzept zu Beginn rascher zu einer Remission führen könnte. 812 RA-Patienten wurden in vier Gruppen randomisiert. Gruppe 1 „ACT“ (*Active conventional therapy*): MTX bis 25 mg innerhalb von 4 Wochen gesteigert, zu Beginn auch mit einer Glukokortikoidtherapie – startend mit 20 mg/d, reduzierend in 9 Wochen, als Alternative Leflunomid oder Sulphasalazin (2 g/T), bzw. Hydroxychloroquin, optional Lokalthérapien – also durchwegs praxisrelevant, wie in den Empfehlungen der EULAR/ACR.

Die weiteren drei Gruppen erhielten zu MTX entweder TNF- α -Inhibitoren (Certolizumab), IL-6-Inhibitoren (Tocilizumab) oder T-Zell-Costimulation (Abatacept). Der primäre Endpunkt war das Erreichen einer Remission, gemessen am CDAI <2,8 zur Woche 24.

Ergebnis: Zwischen den vier Gruppen ergab sich kein (!) signifikanter Unterschied, 40 % erreichten eine Remis-

sion, was insgesamt als respektabel zu bezeichnen ist.

Zusammenfassend kann dazu angeführt werden, dass Glukokortikoide zu Beginn ideal sind, die Wirksamkeit einer aktiven konventionellen Therapie mit MTX plus Glukokortikoiden zu unterstreichen ist.

Wieder wird gezeigt, wie schon seit der BEST-Studie (die mittlerweile 17 Jahre alt ist), wie effektiv eine Frühbehandlung sein kann.

Korrespondenzadresse

OA Dr. Raimund Lunzer

Interne Abteilung, Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Graz-Eggenberg
Bergstraße 27, 8020 Graz, Österreich
raimund.lunzer@bbegg.at

Hinweis des Verlags. Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.