J Miner Stoffwech Muskuloskelet Erkrank 2021;28:31–33
<https://doi.org/10.1007/s41970-021-00149-7>
 Online publiziert: 24. März 2021
 © Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von
 Springer Nature 2021

Was wird aus Arthralgien – mit „subklinischer“ Arthritis?

Originalpublikation

Rogier C, Wouters F, van Boheemen L, van Schaardenburg D, de Jong PHP, van der Helm-van Mil AHM (2020) Subclinical synovitis in arthralgia: how often does it result in clinical arthritis? Reflecting on starting points for disease-modifying anti-rheumatic drug treatment. *Rheumatology (Oxford)*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa774>

Zusammenfassung

Gemäß den Empfehlungen für die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis ist eine „Arthritis“ obligatorisch. Was ist aber zu tun bei Arthralgien und Nachweis einer subklinischen Arthritis in bildgebenden Verfahren? Analysiert wurden Daten von drei unabhängigen niederländischen Kohorten mit Arthralgie-Patienten mit einer Nachbeobachtungszeit von ≥ 1 Jahr. Der Nachweis der subklinischen Synovitis in den Händen oder Füßen von Arthralgie-Patienten wurde entweder mittels Sonographie (Definition: Graustufen ≥ 2 und/oder Power-Doppler ≥ 1) oder MRT (Definition: Synovitis-Score ≥ 1 von zwei Radiologen) erbracht. Die Patienten wurden ein Jahr lang beobachtet, auch in Anbetracht relevanter Laborparameter wie z. B. ACPA.

Eine subklinische Synovitis war zu Beginn in 36 %, 41 % und 31 % in den drei Kohorten vorhanden. Von den ACPA-positiven Arthralgie-Patienten mit subklinischer Synovitis entwickelten 54 %, 44 % bzw. 68 % keine RA. Diese Prozentsätze waren bei den ACPA-negativen Arthralgie-Patienten sogar noch höher: 66 %, 85 % bzw. 89 %. Auch eine Analyse nach 3 Jahren zeigte ähnliche Ergebnisse.

Raimund Lunzer

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

News-Screen Rheumatologie

Kommentar

Das Ersetzen der klinischen Arthritis durch eine *diagnostische* subklinische Synovitis zur Identifizierung von RA führt zu einer hohen Rate falsch-positiver Ergebnisse (44–89 %). Insgesamt 44–68 % der ACPA-positiven Arthralgie-Patienten mit subklinischer Synovitis (im MRT oder Ultraschall) entwickelten **keine** entzündliche Arthritis. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die Einleitung einer DMARD-Behandlung bei Arthralgie-Patienten zu einer erheblichen Überbehandlung führen würde. Nach wie vor ist die Klinik durch MRT oder Sonographie zu ergänzen und nicht zu ersetzen!

Das Thema Glucocorticoide – immer relevant, vor allem nach 10 Jahren ... !

Originalpublikation

Roubille C, Coffy A, Rincheval N, Dougados M, Flipo RM, Daurès JP, Combe B (2020) Ten-year analysis of the risk of severe outcomes related to low-dose glucocorticoids in early Rheumatoid Arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa850>

Zusammenfassung

Hier werden die Daten einer zehnjährigen Anwendung von Glucocorticoiden (GC) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis präsentiert. Diese Analyse bezieht sich auf die ESPOIR-Kohorte mit früher Arthritis (französische Kohorte über 600 Patienten mit früher RA). Das primäre Ergebnis waren die Anzahl an Todesfällen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (CVD), schweren Infektionen und Frakturen.

Von den 608 Patienten (480 Frauen, Durchschnittsalter $47,5 \pm 12,1$ Jahre) erhielten 397 (65 %) niedrig dosierte GC (Median 1,9 mg/Tag, mittlere kumulative

Prednison-Dosis $8468 \text{ mg} \pm 8376$, Dauer $44,6 \text{ Monate} \pm 40,1$). Bei Patienten mit dieser geringen GC-Dosis ereigneten sich 10 Todesfälle, 18 CVDs, 32 Frakturen und 35 schwere Infektionen.

Die höchste kumulative GC-Exposition von $\geq 8,4 \text{ g}$ war mit einem deutlich höheren Risiko der Endpunkte assoziiert, Todesfälle 24,3 %, CVD 7,9 % und schwerer Infektionen 10 %.

Weitere Risikofaktoren waren im Zeitverlauf signifikant erhöht: Alter, Bluthochdruck und BSG. Das mit der GC-Behandlung verbundene Risiko stieg zwischen dem ersten Jahr Hazard-Ratio (HR) von 0,46 nach zehn Jahren auf (HR) 6,83.

Kommentar

Die Zehnjahresdaten dieser prospektiven RA-Kohorte weisen zwar ein geringes Risiko der niedrigen Glucocorticoidtherapie auf, aber es ist durchaus noch vorhanden. Diese Analysen zeigen aber erneut die Auswirkungen höherer GC-Dosen und die sind beträchtlich. Die Kontrolle der entzündlichen Aktivität kann längerfristig also nur ohne Glucocorticoide zu gewährleisten sein.

Somit ist die Aussage von F. Buttgerit zu den Glucocorticoiden weiterhin gültig: „So viel wie nötig, so wenig wie möglich!“

IL-17 Inhibitoren – besser als „2.“ Biologikum?

Originalpublikation

Kirkham B, Sesin C, Gellett AM, Sprabery AT, Lin CY, Turkiewicz A (2021) Improvement from ixekizumab treatment in patients with psoriatic arthritis who have had an inadequate response to one or two TNF inhibitors. *Rheumatology (Oxford)*. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa824>

Zusammenfassung

Ziel dieser Analyse war es, die Wirksamkeit von Ixekizumab (IXE) bei Patienten mit unzureichender Reaktion auf einen oder zwei TNF- α -Inhibitoren (TNFi) einzuschätzen. Dazu wurden die Ergebnisse der Phase-3-Studie (SPIRIT-P2) herangezogen.

Es gab keine signifikanten Unterschiede in den Ausgangsmerkmalen zwischen unzureichenden Respondern auf einen und zwei TNF- α -Inhibitoren. Nach 24 Wochen erreichten signifikant mehr Patienten, unabhängig von früheren TNFi-Behandlungen, die entsprechenden Endpunkte ACR50, HAQ-DI, MDA, EULAR-Response und DAPSA. Die Verbesserung blieb bei allen Patienten bis Woche 52 bestehen.

Ixekizumab verbesserte die Anzeichen und Symptome von PsA bei einer Population schwer zu behandelnder Patienten mit unzureichender Reaktion auf ein oder zwei TNF- α -Inhibitoren.

Kommentar

Keine Frage, Ixekizumab wirkt auch bei TNF- α -Versagen sehr gut. Diese Studiendaten sind in diesem Fall aber auch anders zu sehen, insbesondere wenn der finanzielle Hintergrund eine Rolle spielen sollte bzw. Erstattungsrichtlinien erstellt werden. Ixekizumab wirkt auch als zweites Biologikum sehr gut und muss somit nicht zwingend als erstes eingesetzt werden.

Es geht nicht ohne ... kurze Infos zu COVID-19;) – Biologika sind nicht mit schweren Verläufen assoziiert

Originalpublikation

(2020) FAI2R/SFR/SNFM/ISOFREMIP/CRI/IMIDIA consortium and contributors. Severity of COVID-19 and survival in patients with rheumatic and inflammatory diseases: data from the French RMD COVID-19 cohort of 694 patients. Ann Rheum Dis. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218310>

Zusammenfassung

Daten aus Frankreich, wo die Auswirkungen von SARS-CoV-2 auf Patienten mit entzündlichen rheumatischen Erkrankungen dargestellt werden. Untersucht wurden epidemiologische Merkmale, die mit schwerer Krankheit und mit dem Tod verbunden waren, sowie auch die Mortalität zwischen Patienten, die wegen COVID-19 mit und ohne rheumatische Erkrankungen ins Krankenhaus eingeliefert worden waren. Daten von doch 694 Patienten wurden erfasst. 63 % entwickelten leichte (nicht hospitalisierte), 24 % mittelschwere (außerhalb der Intensivstation hospitalisierte) und 13 % schwere Krankheitsverläufe (Patienten auf der Intensivstation/Verstorbene). Mit einer schweren Infektion verbundenen waren die „üblichen“ Verdächtigen: Alter (OR = 1,08), weibliches Geschlecht (OR = 0,45), Body-Mass-Index (OR = 1,07), Hypertonie (OR = 1,86), Kortikosteroide (OR = 1,97), Mycophenolatmofetil (OR = 6,6) und Rituximab (OR = 4,21).

In dieser französischen COVID-19-Kohorte waren, wie bereits in der Allgemeinbevölkerung, vergleichbare Risikofaktoren mit schwerem COVID-19 assoziiert. Bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen unter Methotrexat, TNF- α oder Interleukin-6-Inhibitoren wird es als weniger wahrscheinlicher angesehen, schwere COVID-19-Verläufe zu entwickeln. Im Gegensatz zu Begleiterkrankungen wie Fettleibigkeit sowie Herz-Kreislauf- oder Lungenerkrankungen ist das Todesrisiko bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen nicht signifikant erhöht angeführt. Ein nicht unerhebliches Detail lohnt es sich schon zu erwähnen: Mit einem TNF- α -Inhibitor war sogar eine verringerte Wahrscheinlichkeit für eine COVID-19-Infektion und Krankenhausaufenthalte verbunden!

Kommentar

Wie aus den jüngsten weltweiten Daten hervorgeht, gibt es keine Hinweise darauf, dass Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen ein höheres Risiko für eine SARS-CoV-2-Infektion haben und auch keine schlechtere Prognose aufweisen.

Auf ein potenzielles Risiko für schwerwiegendere COVID-19-Verläufe muss bei Patienten mit interstitieller Lungenerkrankung oder Behandlung mit Rituximab geachtet werden (ergänzend dazu, und Bestätigung der Daten aus Frankreich siehe [1]).

Febuxostat: Ereignisse an Hypersensitivitätsreaktionen ähnlich häufig wie unter Allopurinol!

Originalpublikation

Singh JA, Cleveland JD (2020) Hypersensitivity reactions with allopurinol and febuxostat: a study using the Medicare claims data. Ann Rheum Dis 79(4):529–535. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216917>

Zusammenfassung

Wie häufig sind Überempfindlichkeitsreaktionen mit Allopurinol gegenüber Febuxostat? Dazu wurden Medicare-Daten (Versicherungsdaten aus den USA) von Patienten im Alter über 65 Jahre im Zeitraum von 2006 bis 2012 herangezogen. Neben Allopurinol und Febuxostat wurde gleich auch Colchicin in die Wertung aufgenommen.

Überempfindlichkeitsreaktionen unter Allopurinol: 23,7, Febuxostat: 30,7, Colchicin: 25,6 pro 1000 Personenjahre. Im Vergleich zu Überempfindlichkeitsreaktionen mit Colchicin zeigt die HR (Hazard-Ratio): Allopurinol HR 1,32, Febuxostat HR 1,54 und Febuxostat+Colchicin HR 2,17. Colchicin, Allopurinol und Febuxostat erhöhten in ähnlicher Weise das Risiko von Überempfindlichkeitsreaktionen.

Kommentar

Allopurinol und Febuxostat unterschieden sich nicht voneinander im Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen.

Zwei interessante Ergebnisse aus der Epidemiologie-Forschung

Originalpublikation

Muntyanu A, Kassamali B, Vleugels R, LaChance A (2020) Geographic Distribution and Environmental Triggers of Systemic Sclerosis in Massachusetts [abstract]. *Arthritis Rheumatol* 72 (suppl 10). ACR 2020; Abstr. Nr. 2037

Zusammenfassung

Zwischen 1989 und 2019 wurden 4.579 Patienten mit systemischer Sklerose (SSc) diagnostiziert. Das entspricht einer Inzidenzrate von 24,2 Fälle pro 1 Million Personen pro Jahr. Die geografische Analyse ergab eine erhöhte Inzidenz in bestimmten Regionen in Massachusetts, Boston, Lynn, Revere, Chelsea, Newton Upper Falls und Charlestown. Die Dichte der Industriepräsenz und der Mülldeponien war in Gebieten mit erhöhter systemischer Sklerose-Inzidenz signifikant höher als in Gebieten mit geringer Inzidenz (8,5-fache Zunahme; $p=0,0087$). Die Partikelverschmutzung (PM_{2,5}) war in Gebieten mit hoher Inzidenz erhöht, und die Benzolwerte in der Luft korrelierten gut mit den Inzidenzraten von SSc in der Region Boston.

Kommentar

Dies ist die erste Studie, die die möglichen Assoziationen für Krankheitsentwicklungen bezüglich entzündlicher rheumatischer Erkrankungen bewertet. Das Vorhandensein von Industrie- und Abfalldeponien lassen darauf schließen, dass Umweltfaktoren eine Rolle bei der Entwicklung von systemischer Sklerose spielen könnten.

Originalpublikation

Dinse GE, Parks CG, Weinberg CR, Co CA, Wilkerson J, Zeldin DC, Chan EKL, Miller FW (2020) Increasing Prevalence of Antinuclear Antibodies in the United States. *Arthritis Rheumatol* 72(6):1026–1035. <https://doi.org/10.1002/art.41214>

Zusammenfassung

Wie häufig ANA in der Routinediagnostik sind und wie sich deren Prävalenz in den letzten Jahrzehnten entwickelt hat, wurde untersucht. ANA wurden durch indirekte Immunfluoreszenz auf HEp-2-Zellen semiautomatisch bei 14.211 Teilnehmern des „National Health and Nutrition Examination Survey“ bestimmt. In dieser Bevölkerungsgruppe werden seit den 1970er-Jahren Gesundheitsstatus und Ernährungszustand von Erwachsenen und Kindern ab 12 Jahren in den USA erhoben und Änderungen über die Zeit dokumentiert. In der Analyse zur Prävalenz von ANA stammte jeweils etwa ein Drittel aus den drei unterschiedlich langen Zeiträumen 1988–1991, 1999–2004 und 2011–2012. ANA wurden auch hier ab einem Titer von 1:80 als positiv gewertet und dann weiter bis max. 1:1.280 verdünnt. Die ANA-Prävalenz betrug 11,0 % in den Jahren 1988–1991, 11,5 % in den Jahren 1999–2004 und 15,9 % in den Jahren 2011–2012. Unter Jugendlichen im Alter von 12–19 Jahren stieg die ANA-Prävalenz deutlich an mit einer Odds Ratio (OR) von 2,02 und 2,88, in der zweiten und dritten Zeitperiode relativ zur ersten ($p<0,0001$). Die ANA-Prävalenz stieg bei beiden Geschlechtern (insbesondere bei Männern), älteren Erwachsenen (Alter ab 50 Jahre) und nicht-hispanischen Weißen an. Diese Anstiege waren auch nicht durch gleichzeitige Änderungen bei Gewicht (Zunahme), Rauchen (Abnahme) oder Alkoholkonsum (Zunahme) in diesen Zeiträumen zu erklären.

Kommentar

Die Rate positiver ANA hat sich in den letzten 20–30 Jahren fast verdoppelt. Der erste Reflex, dass die Zunahme von ANA durch den vermehrten Einsatz von modernen Tests von oder durch sensi-

tivere Nachweismethoden bedingt sei, wird von den Autoren widerlegt. Eine Zunahme von ANA im Alter ist zwar bekannt, die Zunahme über die letzten Jahrzehnte wiesen aber vor allem Jüngere zwischen 12 und 19 Jahren auf. Dann wird auch die Zunahme der Autoimmunthyreopathie Typ Hashimoto angeführt, sowie auch die Tatsache, dass dem alleinigen Nachweis von ANA keine allzu große Bedeutung beigemessen werden soll.

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.

Literatur

1. Strangfeld A, Schäfer M, Gianfrancesco MA, Lawson-Tovey S, Liew JW, Ljung L, Mateus EF, Richez C, Santos MJ, Schmajuk G, Scirè CA, Sirotych E, Sparks JA, Sufka P, Thomas T, Trupin L, Wallace ZS, Al-Adely S, Bachiller-Corral J, Bhana S, Cacoub P, Carmona L, Costello R, Costello W, Gossec L, Grainger R, Hachulla E, Hasseli R, Hausmann JS, Hyrich KL, Izadi Z, Jacobsohn L, Katz P, Kearsley-Fleet L, Robinson PC, Yazdany J, Machado PM (2021) COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Factors associated with COVID-19-related death in people with rheumatic diseases: results from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis*. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219498>