

# Rheuma Forum

Herausgegeben vom RHEUMAZENTRUM WÜRTTEMBERG

## EDITORIAL

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

Der rasante Wissensanstieg im Bereich der Medizin, mit rund 3.000 Neu-Publikationen täglich, und die daraus resultierende Informationsflut, einhergehend mit einer zunehmenden Komplexität der Fragestellungen, haben mittlerweile ein Ausmaß angenommen, dass selbst Experten nur noch in wenigen Gebieten fachlich kompetent sein können. Hinzu treten die ökonomische Anforderungen und Zeitknappheit. Wie soll der einzelne Arzt bei alledem Schritt halten können?

Computer sind zweifellos eine wichtige Errungenschaft und können uns in vieler Hinsicht unterstützen. Viele diagnostische Möglichkeiten wären ohne Computer nicht möglich. Auch in der Diagnosefindung durch sogenannte Expertensysteme kommt ihnen wachsende Bedeutung zu, wodurch sie die Entscheidungsfindung und das ärztliche Handeln prägen können.

Der Einsatz von Informations- und Kommunikationstechnologien kann zu rationelleren Arbeitsabläufen beitragen und damit Kosten reduzieren. Die Qualität der medizinischen Versorgung hängt nicht nur mit den medizinischen Möglichkeiten und Fähigkeiten der Ärzte zusammen, sondern ist auch davon abhängig, wie rasch und zuverlässig wichtige Informationen ausgetauscht werden. Die Nutzung moderner Computer- und Kommunikationstechnologien bieten neue Möglichkeiten der Wissensbildung und -generierung. Diskussionsforen oder die Konsultation von Netzwerken geben Unterstützung beim Stellen von Diagnosen.

Diese technischen Fortschritte sollten genutzt werden um Zeitvorteile zu erzielen und die Qualität medizinischer Leistung zu verbessern. Der Artikel „Chance für eine hochwertige Versorgung“ (*Dt. Ärzteblatt* 2008; 105 (37): A 1897–1900) widmet sich dem Computereinsatz in der Medizin und stellt CLEOS (=Clinical Expert Operating System), ein von Prof. Dr. David

Zakim (Cornell University, New York) entwickeltes Programm zur Diagnosefindung vor. CLEOS wird seit 2005 am Stuttgarter Robert-Bosch-Krankenhaus getestet. Dabei beantwortet der jeweilige Patient in Abhängigkeit von den Begleiterkrankungen in einem 20–90-minütigen Interview am Computer Fragen zur Anamneseerhebung. Danach wird ein Bericht erstellt, der alle Aspekte der Anamnese berücksichtigt und präventive Empfehlungen enthält. Dies führt zu Zeitgewinn und der Arzt kann sich im eigentlichen Arztgespräch auf die wesentlichen Probleme konzentrieren.

Der Nutzen von CLEOS wird vor allem darin gesehen, dass durch eine präzise Datenerhebung die Qualität der nachfolgenden Versorgung erhöht wird und eine ganzheitliche Problemerkennung stattfindet. Eine standardisierte Anamneseerhebung verbessert den Erkenntnisgewinn klinischer Studien. Die Qualitätsmaßnahmen haben eine hohe Reichweite und zudem wird die zuverlässige Translation wissenschaftlicher Erkenntnisse für den Patienten gefördert.

Die begrenzten zeitlichen Ressourcen zwingen uns zu rationalisierten Lösungen. Das CLEO-Prinzip ist dabei nur ein Anfang. Zukünftig ist vermehrt mit der Entwicklung von Software- und Industrielösungen für klassische medizinische Probleme zu rechnen. Die Ärzteschaft ist gefragt bei dieser Entwicklung aktiv und prägend mitzuwirken.

*Doç. Dr. İlhan Günaydin*  
Koordinator Rheumazentrum Württemberg

## INHALT

▪ Aktuelles aus der Fachliteratur	3
▪ Kolloquium/Kongressbericht	14
▪ Nachrichten aus dem Rheumazentrum	17
▪ Kongresse und Veranstaltungen	18

Rheumatology 48: 74–7, 2009

**Musculoskeletal pain is associated with a long-term increased risk of cancer and cardiovascular-related mortality**

*Muskuloskeletale Schmerzen sind mit einem langfristig erhöhten Risiko für Krebserkrankungen und einer erhöhten kardiovaskulär-bedingten Mortalität assoziiert*

J. McBeth, P. Symmons, A. J. Silman et al.

## Zusammenfassung

**Ziel der Studie:** Es sollte die Hypothese getestet werden, dass Menschen mit lokalisierten und generalisierten Schmerzsyndromen ein erhöhtes Mortalitätsrisiko haben.

**Methoden:** Es wurde eine prospektive Kohorten-Studie mit 4.515 Erwachsenen durchgeführt. Die Teilnehmer wurden eingeteilt in schmerzfrei, lokalisierte Schmerzen oder generalisierte Schmerzen. Sie wurden über insgesamt 8,2 Jahre verfolgt, zu dieser Zeit wurden Informationen zu Vitalstatus, Datum und Todesursache eingeholt.

**Ergebnisse:** Von den 4.515 Teilnehmern waren 51,6% Frauen. Davon berichteten 44,1 % schmerzfrei zu sein, 35,2% hatten lokalisierte Schmerzen und 16,9% gaben generalisierte Schmerzen an. Personen mit generalisierten Schmerzen waren häufiger weiblich und älter. Die niedrigste Mortalitätsrate (27,2/1000 Personenjahre) fand man bei den Schmerzfremen, gefolgt von den Patienten mit lokalisierten Schmerzen (37,5/1000 Personenjahre), die höchste Mortalitätsrate (41,9/1000 Personenjahre) bei den Patienten mit generalisierten Schmerzen. Die Wahrscheinlichkeit innerhalb des 8-Jahres-Follow-up zu versterben war bei den Personen mit lokalisierten Schmerzen um 20% höher, bei den Personen mit generalisierten Schmerzen um 30% höher als bei den Personen ohne Schmerzen. Lokalisierter Schmerz war mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko für Krebs, aber nicht für kardiovaskuläre Erkrankungen assoziiert. Patienten mit generalisierten Schmerzen hatten ein erhöhtes Risiko an Krebs und kardiovaskulären Erkrankungen zu versterben, wobei letzteres statistisch nicht signifikant war. Das Mortalitätsrisiko für Krebs und kardiovaskuläre Erkrankungen nahm mit der Anzahl an Schmerzlokalisationen zu.

**Diskussion:** Diese Studie unterstützt eine vorausgegangene Beobachtung, dass Personen mit lokalisierten und generalisierten Schmerzen ein erhöhtes Risiko für den Krebstod haben. Mögliche Zusammenhänge sollten weiter untersucht werden. Dieses Ergebnis blieb auch bestehen, nachdem alle Personen die im ersten follow up-Jahr verstorben waren, herausgenommen wurden.

Es konnte auch gezeigt werden, dass generalisierter Schmerz sowohl mit der Krebsinzidenz assoziiert ist, als auch mit einer verminderten Überlebensrate. Eine Erklärung hierfür mag die geringere körperliche Aktivität dieser Personen sein.

## Kommentar

Aus der Studie lässt sich leider nicht die Ursache der Schmerzen bzw. die Begleiterkrankungen erkennen. Komorbiditäten wurden nicht berücksichtigt. Denkbar wäre z.B. ein vermehrter Anteil an Mamma-Ca-Patientinnen unter Aromatasehemmer-Therapie in der Gruppe der generalisierten Schmerzen. Aromatasehemmer führen ja bekannterweise sehr häufig zu Arthralgien/Myalgien.

Eine durchaus einleuchtende Erklärung ist die geringere körperliche Aktivität unter den Schmerzpatienten, die zu einem erhöhten Krebsrisiko führt. Im allgemeinen wären Veränderungen im „lifestyle“ als Mitursache für das erhöhte Krebsrisiko unter den Patienten mit generalisierten Schmerzen denkbar.

Eine vermehrte Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) und Cox-2-Hemmern kann nicht dafür verantwortlich gemacht werden. Studien haben gezeigt, dass diese Medikamente das Risiko für kolorektale Karzinome senken und insgesamt kein erhöhtes Krebsrisiko verursachen.

Zu hinterfragen wäre auch, ob wir womöglich Patienten mit dauerhaft generalisierten Schmerzen manchmal nicht gründlich genug untersuchen, so dass Tumorerkrankungen nicht rechtzeitig erkannt werden. Man weiß bei generalisierten Schmerzsyndromen ja manchmal nicht, wann man weitere Diagnostik anordnen sollte und wann nicht.

Dr. D. Benz, Ltd. OÄ  
Städt. Rehakliniken  
Rehazentrum bei der Therme  
Bad Waldsee

**Ann Rheum Dis 68: 234–7, 2009**

**Are laboratory tests useful for monitoring the activity of lupus nephritis? A 6-year prospective study in a cohort of 228 patients with lupus nephritis.**

*Sind Laboruntersuchungen hilfreich bei der Überwachung der Aktivität der Lupusnephritis? Ergebnisse einer 6-jährigen prospektive Studie einer Kohorte von 228 Patienten mit Lupusnephritis.*

**G. Moroni, A. Radice, G. Giammarresi et al.**

### **Zusammenfassung**

**Zielsetzung:** Ziel der prospektiven Studie war es, die möglich Bedeutung von C3, C4, anti-dsDNA Antikörper (anti-dsDNA) und anti-C1q Antikörper (anti-C1q) für die Unterscheidung von aktiver und inaktiver Lupusnephritis zu bestimmen.

**Methoden:** Die prospektive Studie wurde von 01/2000 bis 12/2005 in Nephrologischen Abteilungen zweier Kliniken in Mailand durchgeführt.

Die Aktivität der Lupusnephritis wurde folgendermaßen klassifiziert:

0 = Komplette Remission: normale Nierenfunktion für 6 Monate, Proteinurie <0,5g/24h, Urin-Erythrozyten <5/Gesichtsfeld.

1 = Partielle Remission: Nephritischer Schub – Rückgang des Serum-Kreatinins um 30% trotz fortbestehendem nephritischem Sediment; Proteinurischer Schub – Rückgang der Proteinurie um 50%.

2 = Nephritischer Schub: Anstieg des Serum-Kreatinins um 30% und nephritisches Sediment (Urin-Erythrozyten >10/Gesichtsfeld, Erythrozytenzylinder) mit oder ohne Zunahme der Proteinurie.

3 = Proteinurischer Schub: Zunahme der Proteinurie auf zumindest 2g/Tag bei Patienten ohne nephrotisches Syndrom oder Verdopplung der Proteinurie bei Patienten mit nephrotischem Syndrom mit stabiler Nierenfunktion.

4 = Persistierende Aktivität: Remission wird nach Induktionstherapie nicht erreicht.

Die Nierenbiopsien wurden entsprechend der ISN/RPS Klassifikation beurteilt.

Anti-ds-DNA und anti-C1q wurden mittels ELISA, C3 und C4 nephelometrisch bestimmt.

Es erfolgte eine statistische Auswertung.

**Ergebnisse:** Es wurden 228 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die meisten von ihnen hatten eine Lupusnephritis II, III oder IV. Insgesamt wurden 1.523 Evaluationen ausgewertet 704 waren in kompletter Remission, 471 in partieller Remission, 45 bei nephritischem Schub,

97 bei einem proteinurischen Schub und 206 bei persistierender Aktivität nach Induktionstherapie.

Bei 144 Patienten mit proliferativer Lupusnephritis wurden 1.081 Laboruntersuchungen durchgeführt. Während kompletter oder partieller Remission lagen C3, C4, anti-ds-DNA und anti-C1q (Mediane) im Normbereich. Während nephritischer oder proteinurischer Schübe waren C3 und C4 statistisch signifikant erniedrigt ( $p=0,00001$ ) und anti-ds-DNA und anti-C1q statistisch signifikant erhöht ( $p=0,00001$ ). Bei persistierender Aktivität nach Beginn einer Induktionstherapie waren anti-ds-DNA und anti-C1q im Vergleich zu Schüben statistisch signifikant niedriger, während C3 und C4 unverändert niedrig blieben.

Bei 49 Patienten mit nicht-proliferativer Lupusnephritis wurden 364 Laboruntersuchungen durchgeführt. C3, C4 und anti-ds-DNA unterschieden sich für die verschiedenen Aktivitäten der Lupusnephritis nicht. Nur anti-C1q war bei proteinurischen Schüben statistisch signifikant höher als bei kompletter Remission ( $p=0,02$ ), allerdings traten 46% dieser Schübe bei normalen Werten für anti-C1q auf. Dagegen traten bei Patienten mit proliferativer Lupusnephritis nur 20% der Schübe bei normalen Werten für anti-C1q auf ( $p=0,02$ ).

Bei Patienten mit anti-Phospholipid-Antikörper war anti-C1q bei Schüben statistisch signifikant niedriger als bei Patienten ohne anti-Phospholipid-Antikörper ( $p=0,03$ ) bei Patienten mit anti-Phospholipid-Antikörper traten 33% der Schübe bei normalen Werten für anti-C1q auf, während dies nur bei 14,5% der Patienten ohne anti-Phospholipid-Antikörper der Fall war.

Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert hinsichtlich eines Schubes wurden ermittelt. Sensitivität: anti-C1q: 80,5%, anti-ds-DNA: 70%, C3: 79%, C4: 74%; Spezifität: anti-C1q: 71%, anti-ds-DNA: 67%, C3: 51%, C4: 64%. Keiner der Tests hatte einen befriedigenden positiven prädiktiven Wert (anti-C1q: 38%, anti-ds-DNA: 31%, C3: 28%, C4: 31%). Alle Test hatten einen guten negativen prädiktiven Wert (anti-C1q: 94%, anti-ds-DNA: 91%, C3: 93%, C4: 92%). Bei unauffälligen Werten ist daher eine aktive Lupusnephritis sehr unwahrscheinlich. Der beste Prädiktor für einen Schub ist anti-C1q ( $p<0,0005$ ; OR: 11,8; 95% CI: 4,9–8,1) (univariate Analyse), bzw. anti-C1q in Kombination mit C3 ( $p<0,0005$ ; OR: 2,99; 95% CI: 1,5–5,8) und C4 ( $p<0,005$ ; OR: 3,3; 95% CI: 1,7–6,5) (multivariate Analyse).

**Schlussfolgerung:** Anti-C1q korreliert etwas besser als die anderen Parameter mit einer Aktivität einer Lupusnephritis. Alle Tests, d.h. anti-C1q, anti-ds-DNA und C3 und C4 haben einen guten negativen prädiktiven Wert. Sind die Tests negativ, so ist es sehr unwahrscheinlich, dass eine aktive Lupusnephritis vorliegt.

**Kommentar**

Da eine Nierenbiopsie zur Evaluation der Aktivität einer Lupusnephritis nicht immer durchgeführt werden kann, ist es wünschenswert Laborparameter zu haben, die eine solche Aktivität anzeigen. Die bereits veröffentlichten Daten hinsichtlich anti-ds-DNA und C3 und C4 sind teilweise widersprüchlich. Anti-C1q scheinen etwas besser mit einer Aktivität einer Lupusnephritis zu korrelieren. Diese große prospektive Studie zeigt sehr gut, dass die bestimmten Parameter einen guten negativen prädiktiven Wert haben. Bei Verdacht auf einen Schub einer Lupusnephritis kann man sich dagegen nicht auf die Tests verlassen. Am ehesten zeigt noch anti-C1q die Aktivität einer Lupusnephritis an. Im Zweifelsfall ist eine Nierenbiopsie zur Bestimmung der Aktivität erforderlich.

Dr. B. Berner  
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen

Ann Rheum Dis 68: 238–41, 2009

**Risk and protective factors for thrombosis in systemic lupus erythematosus: results from a large, multi-ethnic cohort**

### Risiko- und protektive Faktoren einer Thrombose bei einem systemischen Lupus erythematosus: Ergebnisse einer großen multi-ethnischen Studie

R. Kaiser, C. M. Cleveland and L. A. Criswell

**Zusammenfassung**

**Ziel:** Es existieren nur wenige Studien welche sich mit Thrombosen beim systemischen Lupus erythematosus (SLE) beschäftigen, bei keiner wurden Amerikaner asiatischer Herkunft mit eingeschlossen und die meisten hatten nur geringe Teilnehmerzahlen. Wir analysierten Risikofaktoren für eine Thrombose in einer großen, multi-ethnischen Kohorte.

**Methodik:** Wir untersuchten 1.930 Patienten mit SLE, darunter Kaukasier, Afro-Amerikaner und Amerikaner asiatischen und lateinamerikanischen Ursprungs. Daten wurden anhand von Fragebögen und medizinischen Unterlagen erhoben. Eine dokumentierte Thrombose war hierbei der primäre Zielpunkt. Als Variablen zogen wir das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose des SLE, Geschlecht, Volkszugehörigkeit, Krankheitsdauer, Rauchgewohnheiten, Antiphospholipid Autoantikörper-Status, Nephritis und die spezifische Therapie heran.

**Ergebnisse:** Rauchen (OR 1,26;  $p=0,011$ ), eine lange Krankheitsdauer (OR 1,26/5 Jahre;  $p=0,027 \times 10^{-7}$ ), Nephritis (OR 1,35;  $p=0,036$ ), Positivität für Antiphos-

pholipid-Antikörper (aPL) (OR 3,22;  $p=10^{-9}$ ) und der Einsatz immunmodulatorischer Therapie (OR 1,40;  $p=0,011$ ) waren statistisch signifikante Risikofaktoren für eine Thrombose. Ein junges Alter bei Diagnosestellung des SLE hingegen war mit einem verminderten Risiko assoziiert (OR 0,52 für ein Alter <20 Jahre;  $p=0,001$ ). Auch nach Berücksichtigung der Krankheits schwere und Hinzunahme der Scores blieb der Einsatz von Hydroxychloroquin signifikant schützend vor einer Thrombose (OR 0,62;  $p=4,91 \times 10^{-4}$ ).

**Schlussfolgerung:** Diese Studie bestätigt, dass ein höheres Alter bei Krankheitsausbruch, eine längere Krankheitsdauer, Rauchen, Positivität für Antiphospholipid-AK, eine Nephritis in der Anamnese und der Einsatz immunmodulatorischer Medikation Risikofaktoren für eine Thrombose bei SLE Patienten darstellen. Das sind die ersten Daten die den schützenden Effekt von Hydroxychloroquin an einer großen SLE Kohorte mit unterschiedlichem ethnischen Hintergrund zeigen konnte.

**Kommentar**

Die Thrombose stellt ein hohes Risiko für Patienten mit einem SLE dar. Interessanterweise erschienen fast zeitgleich in den drei führenden rheumatologischen Journals Publikationen zum Thema Risikostratifizierung. Dieser Artikel aus San Francisco bietet die größte analysierte Kohorte mit 1.930 Patienten. Hier von hatten 22% mindestens eine Thrombose in ihrer Krankengeschichte und 27% hatten Antiphospholipid Antikörper (berücksichtigt wurden Lupusantikoagulans und Anticardiolipin-AK IgG und IgM). Das erhöhte Risiko einer Thrombose bei Patienten mit immunmodulatorischer Therapie (die Autoren subsumieren hierunter Cyclophosphamid, Azathioprin, Cyclosporin A, Methotrexat, Mycophenolat und Chlorambucil) erklärt sich höchstwahrscheinlich über die Schwere der Erkrankung bei diesen Patienten. Signifikante Risikounterschiede bezüglich der Herkunft konnten nicht gefunden werden, ebenso wenig bezüglich des Geschlechts. Dass Rauchen und aPL-AK ein Risiko darstellen, überrascht nicht. Man vermutet, dass Hydroxychloroquin eine Thrombozytenaggregationshemmung sowie eine Blockade der aPL-AK Produktion bewirkt, ebenso wie eine cholesterinsenkende Wirkung besitzt und darüber das Thromboserisiko senkt.

Eine etwas kleinere und ebenso retrospektive Analyse wurde von Romero-Diaz et al. (*J Rheum* 2009; 36: 68–75) publiziert. Hier traten bei 20,3% von 482 Patienten eine Thrombose im Beobachtungszeitraum (insgesamt 2.936 Patientenjahre) auf. Hierbei waren vor allem eine Veneninsuffizienz und die Krankheitsaktivität mit einem höheren Risiko verbunden.

In der aktuellsten Arbeit von Tektonidou et al. (*Arthritis Rheum* 2009;15: 29–36) wurden 2 gematchte SLE Kohorten bezüglich des Risikos einer Thrombose verglichen: Patienten mit und ohne aPL (hierbei berücksichtigt wurden Lupusantikoagulans, Anticardiolipin-AK und anti- $\beta$ 2-Glykoprotein-AK). Diese prospektive longitudinale Studie erfasste pro Gruppe jeweils 144 Patienten, wobei es bei 20,1% der aPL positiven und 7,6% der aPL negativen zu einem thrombotischen Ereignis kam. Unter Berücksichtigung aller Faktoren ist das Risiko einer Thrombose in dieser Studie für aPL positive Patienten 3,88 mal höher als für aPL negative. Die Daten dieser Gruppe erbrachte eine Reduktion des Risikos einer Thrombose bei Patienten, welche Aspirin und/oder Hydroxychloroquin einnahmen.

Zusammenfassend zeigen alle 3 Studien verschiedene Risikofaktoren auf. Bei allen fanden sich jedoch die aPL positiven Patienten mit einem erhöhten Risiko. Aspirin und Hydroxychloroquin scheinen beide das Risiko einer Thrombose zu reduzieren.

Dr. J. Henes  
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen

Ann Rheum Dis 68: 216–21, 2009

**Rituximab inhibits structural joint damage in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitor therapies**

*Rituximab verhindert strukturellen Gelenkschaden bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und inadäquatem Ansprechen auf TNF-Blocker Therapie*

E. Keystone, P. Emery, C. G. Peterfy et al.

### Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Die Studie untersucht, ob eine B-Zell gerichtete Therapie die Progression des strukturellen Gelenkschadens bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) und inadäquatem Ansprechen auf TNF-Blocker Therapie verhindern kann.

**Methoden:** In dieser Phase III Studie wurden Patienten mit RA, inadäquatem Ansprechen auf TNF-Blocker Therapie sowie Methotrexat (MTX)-Therapie in zwei Gruppen randomisiert: Rituximab Therapie versus Placebo. Bei Studienbeginn sowie in Woche 24 und 56 wurden radiologische Untersuchungen durchgeführt. Hier wurde die Veränderung im „Genant modified Sharp Score“ gemessen. Patienten mit fehlendem Ansprechen auf die

randomisierte Therapie konnten ab Woche 24 Rituximab erhalten. Die Patienten wurden in Abhängigkeit ihrer initialen Therapiegruppe analysiert.

**Ergebnisse:** Rituximab zeigte signifikant verminderte Progression des Gelenkschadens im Vergleich zur Placebogruppe. Der „Genant modified Sharp Score“ in Woche 56 war signifikant niedriger in der Rituximab Gruppe (1,00 vs. 2,31;  $p=0,005$ ) und wurde ebenfalls bestätigt durch den „Erosions Score“ (0,59 vs. 1,32;  $p=0,011$ ) und den „Joint Space narrowing Score“ (0,41 vs 0,99;  $p<0,001$ ).

**Zusammenfassung:** Diese Studie liefert erstmals den Beweis, dass eine B-Zell gerichtete Therapie – Rituximab – signifikant den Progress des Gelenkschadens bei Patienten mit RA, langdauernder aktiver und therapieresistenter Erkrankung verhindert.

### Kommentar

Diese Phase III Studie (REFLEX Studie; Randomised Evaluation of long-term efficacy of Rituximab in Rheumatoid Arthritis) untersucht die radiologische Progression des Gelenkschadens bei Patienten mit RA und inadäquatem Ansprechen auf TNF-Blocker Therapie. Hierbei werden Rituximab versus Placebo verglichen. Radiologische Scores wurden bei Studienbeginn, in Woche 24 und 56 erhoben. Patienten mit fehlendem Ansprechen auf die randomisierte Therapie konnten in Woche 24 und 56 weitere Kurse Rituximab erhalten. Änderungen der Steroidmedikation waren erlaubt. Dies war jedoch in beiden Gruppen gleichmäßig verabreicht worden, so dass hierdurch das Studienergebnis nicht verfälscht werden konnte.

Kürzlich durchgeführte Studien hatten bereits nachgewiesen, dass sich bei Patienten mit RA durch Rituximab ein Ansprechen hinsichtlich der Symptome und Aktivität der Erkrankung zeigt.

Diese Studie liefert nun erstmals den Beweis, dass eine B-Zell gerichtete Therapie signifikant auch die radiologische Progression eines strukturellen Gelenkschadens bei Patienten mit RA mit therapieresistenter Erkrankung verhindern kann. Auch in relevanten Subgruppen wie Patienten mit hohem DAS Score, RF-negative Patienten und Patienten mit hohem CRP wurden die genannten Ergebnisse nachgewiesen.

Patienten konnten innerhalb der Placebogruppe ebenfalls Rituximab erhalten (81% im Laufe der Studie). Insgesamt könnte dies sogar den Unterschied zwischen beiden Subgruppen reduziert haben.

Die Studie liefert keinen Hinweis auf Überlegenheit gegenüber anderen Medikamenten, die derzeit in der Therapie eingesetzt werden. Ob ein gänzlich

Verhindern einer radiologischen Progression durch eine B-Zell gerichtete Therapie möglich ist, bleibt unklar. Auch ist die Studiendauer begrenzt auf 56 Wochen und liefert somit keine Langzeitdaten.

Dr. Annette Igney  
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen

**Ann Rheum Dis. Published Online First:  
20 January 2009**

**The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide**

*Die Daten der 10-Jahres-Nachbeobachtung der Euro-Lupusnephritis-Studie mit dem Vergleich von niedrig dosiertem und hochdosiertem Cyclophosphamid*

F. A. Houssiau, C. Vasconcelos, D. D’Cruz et al.

### **Zusammenfassung**

**Ziel:** Aktualisierung der Nachbeobachtung der Euro-Lupusnephritis-Studie (ELNT), eine randomisierte prospektive Studie, die niedrig dosiertes (ND) intravenöses Cyclophosphamid (Cy) mit hochdosiertem (HD) zur Induktionstherapie vergleicht. Beide Arme erhielten nachfolgend eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin (AZA).

**Patienten und Methoden:** Daten über Überleben und Nierenfunktion wurden prospektiv für einen Zeitraum von 10 Jahren für die 90 Patienten erhoben, die im ELNT randomisiert worden waren, mit Ausnahme von 6 Patienten, die sich der Nachbeobachtung entzogen.

**Ergebnisse:** Tod, persistierende Verdopplung des Serum-Kreatinins und Rate der terminalen Niereninsuffizienz unterschieden sich nicht zwischen der ND- und der HD-Gruppe (11% vs. 4%, 14% vs. 11% bzw. 5% vs. 9%); ebenso nicht der durchschnittliche Serum-Kreatininwert, die Proteinurie im 24-Stunden-Sammelurin und der Damage-Score bei der letzten Nachbeobachtungsvisite. Die meisten Patienten in beiden Armen wurden immer noch mit Glucocorticosteroiden, anderen Immunsuppressiva und Antihypertensiva behandelt. Wir bestätigten nach 10 Jahren Nachbeobachtung den positiv prädiktiven Wert eines frühen Abfalls der Proteinurie als Ansprechen auf die Induktionstherapie für einen günstigen Verlauf.

**Schlussfolgerung:** Unsere Daten bestätigen, dass eine Therapie mit ND Cy mit nachfolgender AZA-Erhaltungstherapie – das „Euro-Lupus-Regime“ nach sehr langer Nachbeobachtung gute klinische Ergebnisse erzielt.

### **Kommentar**

In den letzten Jahren hat sich zur Induktionstherapie einer schweren Lupusnephritis die Kombination aus einem Glucocorticosteroid-Puls und einer Cy-Medikation als Standard etabliert, welcher aufgrund einer problematisch konzipierten Zulassungsstudie mit negativem Ausgang auch von Mycophenolat mofetil nicht abgelöst werden konnte.

Aus Toxizitätsgründen und insbesondere zur Vermeidung hoher kumulativer Dosen erhalten die Patienten mittlerweile Cy vor allem als intravenöse Stoßtherapie. Die letzten Studien des National Institute of Health (NIH) der USA verwenden als Standard die initiale Dosis von 750–1.000 mg/m<sup>2</sup> Cy. Die Zyklen werden alle 4 Wochen wiederholt und die Dosis so angepasst, dass der Leukozytenwert 14 Tage nach Cy-Gabe zwischen 1.500 und 4.000/µl beträgt.

Da es sich bei den betroffenen Patienten meist um junge Erwachsene handelt, bestehen dennoch oft erhebliche Bedenken bezüglich der Nebenwirkungen. Ovarialinsuffizienz und die erhöhte Malignomrate stehen dabei im Vordergrund.

Aus den NIH-Studien zur Cy-Therapie der Lupusnephritis konnte man folgern, dass sich bei der immunsuppressiven Therapie der Lupusnephritis erst im Langzeitverlauf signifikante Unterschiede in Überleben oder Nierenfunktion herauskristallisierten. Da der relevante Zeitraum hierbei 10 Jahre betragen hat, bietet erst die vorliegende Arbeit zu den 10-Jahres-Daten der ELNT die entscheidenden Informationen zum Vergleich der zwei Dosisstufen von Cy.

In der ELNT-Studie erhielten die Patienten außer Glucocorticosteroiden im ND-Arm 6 mal 500 mg Cyclophosphamid absolut alle 14 Tage und im HD-Arm 6 monatliche Cy-Stöße mit einer initialen Dosis von 500 mg/m<sup>2</sup>. Die Dosis wurde in letzterem Arm je nach Leukozytennadir bis 750 mg gesteigert.

Damit fielen in beiden Patientengruppen die initialen Dosen und die Summendosen von Cy im Vergleich zum NIH-Standard relativ niedrig aus, allerdings bestand ein signifikanter Unterschied der Summendosis zwischen den beiden Therapiearmen nach 10 Jahren inklusive dem Cyclophosphamid, das die Patienten noch nach der Studie bekommen haben (5,5 vs. 9,5 g).

Dass aber die initiale Effektivität der Induktionstherapie entscheidend für die Prognose ist, belegen die Autoren selbst, indem sie den positiv prädiktiven Wert des raschen Abfalls von Proteinurie und Kreatinin erneut hervorheben. Folglich argumentieren sie für eine Therapieintensivierung, falls in der Induktionstherapie das Ansprechen ausbleibt. Wie diese

Intensivierung aussieht, bleibt vorerst offen, da weder Rituximab noch Mycophenolat mofetil in dieser Situation etabliert sind. Dass eine halbherzige Erhöhung der Cy-Dosis wertlos ist, scheinen die vorliegenden Daten zu belegen.

Das ursprüngliche Anliegen, eine geringere Toxizität der niedrigeren Dosisstufe zu beweisen, gelang aufgrund der Seltenheit der Ereignisse und der geringen Fallzahl allerdings nicht. Der Zufall wollte es sogar, dass in der LD-Cy-Gruppe mehr Malignome auftraten als in der HD-Gruppe (6 vs. 1). Die Zahl von Schwangerschaften (19 bei 14 Patientinnen) spricht gegen eine hohe Rate von Ovarialinsuffizienz, die in Übersichtsartikeln teilweise mit 38–52% angegeben wird (Houssiau et al, *Lupus*. 2008; 17(5): 426–30). Auch hierbei zeigen die Gruppen keinen signifikanten Unterschied, auch wenn frühere Artikel für einen Zusammenhang zwischen Rate der Ovarialinsuffizienz und Summendosis sprechen (z. B. Mok et al, *Arthritis Rheum*, 1998 May; 41(5): 831–7).

Da dies auch für andere Toxizitäten gilt, stellt das „Euro-Lupus-Regime“ eine erwägenswerte Alternative dar, wenn man sich gerade bei jungen Patienten für eine Cy-Therapie bei Lupusnephritis entscheidet.

Die Tatsache, dass die meisten Patienten in beiden Armen nach 10 Jahren weiter Glucocorticosteroiden, andere Immunsuppressiva und Antihypertensiva einnahmen und dass ein Drittel der Patienten im Verlauf noch Mycophenolat mofetil erhielten, lässt es als essentiell erscheinen, bei Patienten mit Lupusnephritis Krankheitsaktivität und Blutdruck konsequent unter Kontrolle zu halten.

Dr. M. Schmalzing  
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen

**N Eng J Med 359: 2790–803, 2008**

**Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis**

### **Erhaltungstherapie mit Azathioprin oder Methotrexat bei ANCA-assoziierten Vasculitiden**

**C. Pagnoux, A. Mahr, M. A. Hamidou et al.**

#### **Zusammenfassung**

**Ziel:** Vergleich zwischen Azathioprin (AZA) und Methotrexat (MTX) bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit in der Erhaltungstherapie bei Wegener'scher Granulomatose (WG) und Mikroskopischer Polyangiitis (mPAN) basierend auf den Daten der WEGENT-Studie, einer

prospektiven, offenen, multizentrischen Studie von 1998 bis 2005.

Als Primärhypothese wurde postuliert, dass die Erhaltungstherapie mit MTX (0,3 mg/kg KG/Wo initial, Zieldosis 25 mg/Wo) weniger toxisch sei als mit AZA (2 mg/kg KG/d). Als primärer Endpunkt wurde definiert: Unerwünschtes Ereignis (UE), welches ein Absetzen der Studienmedikation unabdingbar macht oder zum Tod des Patienten führt. Als sekundäre Endpunkte wurden schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und Rezidive betrachtet.

**Patienten und Methoden:** Es fanden sich 159 geeignete Patienten, die folgende drei Voraussetzungen erfüllten: 1.) älter als 18 Jahre 2.) positive Histologie (87% der Patienten) oder ANCA-Nachweis. 3.) neu diagnostiziert, d.h. bezüglich WG: positive ACR-Kriterien oder Gültigkeit der Chapel-Hill Definition **und** renale Beteiligung **oder** 2-Organbeteiligung **oder** 1 Organ plus konstitutionelle Symptome [Fieber, Gewichtsverlust, Arthralgien, Myalgien], bezüglich mPAN: Gültigkeit der Chapel-Hill Definition. Die Therapie der Remissionsinduktion bestand in der Gabe von Cyclophosphamid (CYC, 0,6 g/qm KÖF alle 3 Wochen bis Remission, dann noch 3 Zyklen) und Prednisolon (1 mg/kg KG/d, in absteigender Dosierung, beendet nach 24 Monaten).

Davon erreichten 126 (76%) Patienten eine Remission (im Mittel nach  $6,7 \pm 2,0$  Mo, entsprechend  $10,1 \pm 2,3$  CYC-Zyklen, mittlere kumulative Dosis demnach  $10,4 \pm 3,3$  g). Jeweils 63 Patienten wurden mit AZA oder MTX behandelt und für  $29 \pm 13$  Monate beobachtet. Supplementäre Medikation: Trimethoprim/Sulfamethoxazol bzw. Pentamidin per inhalationem, Kalzium/Vitamin D, Kalium, Bisphosphonate.

Evaluiert wurde zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und Randomisierung sowie alle 2 Monate im ersten Jahr und alle 6 Monate bis zum Studienende. Neben den obligatorischen Routineblutuntersuchungen zur Erfassung etwaiger Organtoxizitäten wurden folgende Scores angewendet: BVAS [Birmingham vasculitis activity score] bezüglich Erfassung der Aktivität/Remission, WHO toxicity criteria for AEs (Grad I–IV) bezüglich Wertung von unerwünschten Ereignissen und der SF-36 [Short form general health survey] zur Erfassung der Lebensqualität (QOL).

Eine gewisse Dosisreduktion bei drohendem Abbruch war erlaubt (für AZA 25–50 mg, für MTX 2,5–5,0 mg).

**Resultate:** Zum Sicherheitsaspekt: Es fanden sich bei AZA 29 (46%) unerwünschte Ereignisse versus 35 (56%) bei MTX. Die korrespondierenden Paare für unerwünschte Ereignisse Grad III bis IV waren: 5 (8%) zu 11 (18%), der primäre Endpunkt wurde erreicht bei 7 (11%) bzw. 12 (19%), unerfreulicherweise gab es einen Todesfall in der MTX-Gruppe infolge Aplasie. Es konnte somit eine Hazard ratio für UE unter MTX von

1,65 (95% CI; P=0,29) gegenüber Azathioprin ermittelt werden. Bezüglich der Wirksamkeit fanden sich Rezidive unter laufender immunsuppressiver Therapie bei 23 (36%) Patienten im Azathioprin-Arm versus 21 (33%) Patienten im MTX-Arm. Bei der Erfassung der Lebensqualität konnte kein relevanter Unterschied eruiert werden. In der Nachbeobachtungsphase fanden sich drei Malignome (ein Mammakarzinom und ein Adenokarzinom der Lunge unter Azathioprin sowie ein ovariellies Adenokarzinom unter MTX) und drei Todesfälle durch Komplikationen (eine toxische Hepatitis unter AZA im Verlauf gewechselt auf MTX, eine Pseudomonas aeruginosa-Infektion unter MTX und ein Patient der bei ineffektiver Erhaltungstherapie mittels MTX im Rahmen einer kontinuierlichen oralen Cyclophosphamid-Behandlung an einer Sepsis verstarb).

**Schlussfolgerung der Autoren:** Die Primärhypothese, dass MTX sicherer ist als AZA, konnte durch die Studienergebnisse nicht gestützt werden, beide Medikationen scheinen gleichwertige Alternativen bei der Therapie von Patienten mit WG und mPAN zu sein (eher sogar leichter Vorteil für Azathioprin – insbesondere bezüglich Auftreten von SUEs).

**Diskussion:** Relativiert wird die scheinbare Gleichwertigkeit beider Substanzen durch die Überlegung, dass zum einen die MTX-Zieldosis mit 25 mg/Wo eine relativ hohe Dosierung darstellt, die zumeist bei der Behandlung von RA-Patienten – zum Vergleich – aufgrund von Unverträglichkeit häufig nicht aufrecht erhalten werden kann. Zum anderen betonten die Autoren, dass hier – zu einem Großteil – nierengeschädigte Patienten betrachtet wurden. Die 2005 veröffentlichten Ergebnisse der NORAM Studie (De Groot et al. *Arthritis Rheumatism* Vol. 52, No. 8) zeigten bei non-renalen WG-Patienten mit 8% eine halb so niedrige Abbruchquote unter MTX. Bedauert wurde die weiterhin als hoch einzustufende Rezidivrate von ca. einem Drittel.

### Kommentar

Die Arbeitsgruppe um Christian Pagnoux konnte in einer breit angelegten Multicenter-Studie die Gleichwertigkeit von Azathioprin hinreichend belegen. Selbstverständlich gilt es zu betonen, dass eine doppelt verblindete Studie mit getrennter Erfassung von WG und mPAN-Patienten bezüglich des primären Endpunktes sowie abgestuften Dosierungen der jeweiligen Studienmedikation wünschenswert gewesen wäre. Logistische und finanzielle Erwägungen zwangen die Autoren jedoch zur Durchführung einer offenen Studie. Der M. Wegener und die mikroskopische Panarteritis sind bekanntermaßen seltene Krankheiten und komplizieren allein dadurch die Durchführung von Studien mit hohem Evidenzgrad.

In den 4/2008 veröffentlichten EULAR-Empfehlungen zum Management von primären Kleingefäßvasculitiden wurde für Azathioprin bei einem Evidenzgrad von 1B ein Empfehlungsgrad A ausgesprochen, analog für Leflunomid 1B bzw. B und Methotrexat 2B bzw. B.

Die Wahl des geeigneten Immunsuppressivums wird also auch weiterhin im Einzelfall entschieden werden müssen. Die Organbeteiligung wird ebenso zu berücksichtigen sein wie das Nebenwirkungsspektrum des jeweiligen Therapeutikums. Engmaschige Verlaufskontrollen zur raschen Erfassung von Nebenwirkungen und drohenden Komplikationen sowie das frühzeitige Erkennen eines Rezidives müssen in enger Abstimmung mit den Hausärzten erfolgen.

Weitere ungeklärte Punkte finden sich z.B. in der Frage der Therapiedauer (hier sehen die EULAR-Empfehlungen mittlerweile eine Zeitspanne von 18 Monaten vor), alternativer Immunsuppressiva (Stellenwert von Mycophenolat), Dauer der low-dose-Steroidgaben sowie Erfassung von klinischen oder biologischen Variablen zur Entscheidungsfindung.

Ganz offensichtlich bedarf es weiterer Anstrengungen zur Etablierung einer suffizienten Erhaltungstherapie bei ANCA-assoziierten Vasculitiden.

Dipl. Biol. Theodoros Xenitidis  
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen

## Arthritis Rheum 58: 3951–9, 2008

### Population-Based Prevalence Study of Behçet's disease

### Eine bevölkerungsbezogene Studie zur Häufigkeit von Morbus Behçet

Alfred Mahr et al.

### Zusammenfassung

**Ziel:** Die Erfassung der Prävalenz von M. Behçet in einer in Frankreich lebenden multiethnischen Bevölkerung mit besonderem Augenmerk auf das Krankheitsrisiko bei Immigranten.

**Patienten und Methoden:** Die vorliegende Querschnittsstudie wurde im Département Seine-Saint-Denis, einem nördlichen Vorort des Großraumes Paris durchgeführt. Die zeitliche Erfassung bezog sich auf das Kalenderjahr 2003. Patienten sollten auf dreierlei Wegen identifiziert werden:

1. Schriftliche Anfrage und Zusendung eines Fragebogens an alle in diesem Gebiet gemeldeten Allgemein-

ärzte, Rheumatologen, Dermatologen und Ophthalmologen (insgesamt 1.225 Ärzte).

2. Schriftliche und – soweit erforderlich – telefonische Anfrage bei allen im Département befindlichen Kliniken, Krankenhäusern bzw. Abteilungen für Innere Medizin, Rheumatologie, Dermatologie und Augenheilkunde sowie zwei überregionalen Universitätskliniken (Referenzzentren – spezialisiert auf Vaskulitiden) in der näheren Umgebung (insgesamt 25 Einrichtungen).

3. Datenbank der im staatlichen Gesundheitswesen krankenversicherten Patienten (93% der im Großraum Paris gemeldeten Einwohner).

Es sollten erfasst werden: Beginn und Ausprägung der Erkrankung, ethnischer Hintergrund, Geburtsort der Patienten sowie deren Eltern und Großeltern, Datum der Übersiedlung nach Frankreich, klinische Charakteristika der Erkrankung und deren Verlauf, der HLA-Status bezüglich B5 und B51 sowie die letztmalige ärztliche Vorstellung. Bei der Herkunft der Patienten wurde unterschieden zwischen nativen Franzosen, anderen Europäern, Nord-Afrikanern, Asiaten (inklusive Türken), Schwarz-Afrikanern und nichtkontinentalen „Übersee“-Franzosen. Alle Patienten wurden durch Anwendung der Kriterien der International Study Group (ISG) klassifiziert. Bei den zahlenmäßig überwiegenden Patienten nord-afrikanischer bzw. asiatischer Herkunft wurden zwei Altersklassen unterschieden: Patienten, die in Frankreich geboren wurden oder jünger waren als 14 Jahre zum Zeitpunkt der Immigration nach Frankreich. Die zweite Gruppe bestand aus Patienten, die älter waren als 14 Jahre zum Zeitpunkt der Übersiedlung.

**Resultate:** Die Rücklaufquote der Fragebögen von den niedergelassenen Kollegen betrug 57%. Ein überregionales Zentrum verweigerte die Teilnahme. Initial konnten 279 Patienten identifiziert werden. Nach Abzug doppelt genannter und außerhalb des Départements lebender oder nicht auffindbarer Patienten blieben 157 übrig, davon erfüllten insgesamt 79 (45 männliche und 34 weibliche Patienten) die Einschlusskriterien. 60 Patienten (76%) waren nicht-europäischer Herkunft, 19 (24%) stammten aus Europa, davon wiederum 10 (53%) aus Portugal, Italien, Ex-Jugoslawien, Spanien und Polen. Die Patienten nicht-europäischer Herkunft konnten weiter unterteilt werden in: 43 Nord-Afrikaner (72%), 11 Asiaten (18%), 3 Schwarz-Afrikaner (5%) und 3 nichtkontinentale Franzosen (5%).

Alters- und geschlechtbereinigt ergab sich somit für das Jahr 2003 im Département Seine-Saint-Denis eine Gesamtprävalenz von 7,1 auf 100.000 Einwohner (95% CI 3,5–14,4). Nach Herkunft zugeordnet: Europäer: 2,4; Nord-Afrikaner: 34,6; Asiaten: 17,5; Schwarzafrikaner: 5,1 und nichtkontinentale Franzosen: 6,2 pro 100.000 Einwohner.

Die Verteilung der klinischen Manifestationen der Erkrankung (Prozentangaben: alle/Europäer/Nicht-Europäer) war wie folgt: orale Aphthen (100/100/100), genitale Aphthen (80/79/80), Hautbeteiligung (90/95/88), Augenbeteiligung (51/58/48), Gelenkbeteiligung (59/58/60), Vaskulitis der großen Gefäße (30/37/28), ZNS-Beteiligung (10/5/12), Epididymitis/Orchitis [bei männlichen Patienten] (16/25/12), positiver Pathergie-Test (20/26/18), Vorhandensein von HLA B5 oder B51 (33/50/29).

Bei den Patienten nord-afrikanischer oder asiatischer Herkunft konnte kein Unterschied in der Prävalenz gefunden werden bezüglich des Alters zum Zeitpunkt der Immigration bzw. des Geburtsortes.

**Diskussion:** Die vorliegende Querschnittsstudie zeigt je nach ethnischer Herkunft Prävalenzraten, die bei Franzosen nord-afrikanischer bzw. asiatischer Herkunft um den Faktor 14 bzw. 7 erhöht sind gegenüber nativen Franzosen und Nicht-Franzosen europäischer Herkunft. Diese hohen Prävalenzraten gehen einher mit relativ hohen Krankheitshäufigkeiten, wie sich für Länder wie Ägypten, Türkei und Iran bereits mehrfach beschrieben wurden (*Davatchi et al. 1997, u.v.m*) Epidemiologische Studien bei in Deutschland lebenden Behçet-Patienten türkischer Herkunft zeigen passend dazu deutliche Parallelen. Auch hier fanden sich um ein Vielfaches erhöhte Prävalenzraten, vergleichbar denen aus den Herkunftsregionen der Patienten (*Zoumboulis et al. 1997, Papoutsis et al. 2006 bzw. 2007*).

Die für native Franzosen bzw. Nicht-Franzosen europäischer Herkunft vorgefundene Prävalenz von 2,4 pro 100.000 Einwohner bewegt sich im Bereich ähnlicher Zahlen, die bereits für Länder wie Portugal, Italien und Spanien erhoben wurden (1,5 bis 7,5 pro 100.000), wohingegen nördlicher gelegene Staaten wie Deutschland, Großbritannien und Schweden niedrigere Prävalenzraten aufweisen (0,27 bis 1,47). Das Bild eines Nord-Süd-Gefälles scheint sich weiter zu festigen.

Als zweite wichtige Erkenntnis scheint sich herauszustellen, dass die Wahrscheinlichkeit zur Ausbildung eines M. Behçet unabhängig ist von dem Alter der Immigration. Beide Punkte stützen die These, dass hereditären Aspekten eine deutlich wichtigere Rolle zuzuschreiben ist als umweltbedingten Einflüssen für die Entstehung eines M. Behçets. Obwohl eine starke Assoziation zwischen HLA-B51 und dem M. Behçet bereits seit langem bekannt ist, konnte anhand von Vererbungsstudien bei Familien mit gehäuftem Auftreten von M. Behçet eine genetisch bedingte Suszeptibilität gekoppelt an HLA-B51 als Marker lediglich in 19% der Fälle nachgewiesen werden (*Gül et al 2001*).

**Kommentar**

Die vorliegende epidemiologische Studie ist die erste Studie ihrer Art zur Erfassung von Prävalenzraten in einer multiethnischen Bevölkerung mit vergleichsweise starkem Migrationshintergrund. Offensichtlich findet sich eine Korrelation zwischen der Herkunft der Patienten und der Wahrscheinlichkeit an M. Behçet zu erkranken. Menschen mit Herkunft aus Ländern mit höherer Prävalenz behalten diese – scheinbar unabhängig von Umweltfaktoren. Passend dazu scheint der Zeitpunkt der Migration keine Rolle zu spielen.

Epidemiologische Studien an vergleichsweise seltenen Erkrankungen sind per se schwierig auszuwerten, auch hier ergaben sich einige kritische Punkte: Vergleichsweise geringe Anzahl von Patienten, Bezugnahme auf ein einziges Kalenderjahr, fragliche Verlässlichkeit der Herkunftsangaben, ungeprüfte Verwandtschaftsverhältnisse.

Interessanterweise finden sich, bezogen auf die Herkunft der Patienten, Unterschiede in der Ausprägung der Erkrankung, wobei diese statistisch nicht weiter abgeklärt wurden. Während das Vorkommen von genitalen Aphthen, Hauteffloreszenzen und die Gelenkbeteiligung sowie das Ergebnis des Pathergie-Test einigermaßen vergleichbar sind, scheint die Augenbeteiligung sowie das Vorkommen von Vaskulitiden der großen Gefäße bei Patienten europäischer Herkunft etwas häufiger vorzukommen; ob dieser Unterschied signifikant ist, bleibt jedoch fraglich. Die gefürchtete ZNS-Beteiligung hingegen war im Patientenkollektiv nicht-europä-

ischer Herkunft deutlich überrepräsentiert. Ein positiver HLA-B 5 oder 51-Status fand sich überraschender Weise bei 50% der „europäischen“ Patienten, hingegen nur bei 29% der „Nicht-Europäer“.

Eine vergleichende Analyse bei insgesamt 46 Patienten deutschen und türkischen Ursprungs zwischen 1995 und 2000 konnte diese Tendenz nicht zeigen, hier fanden sich keine relevanten Unterschiede in der Ausprägung (Koetter et al. 2004).

**Fazit:** Die Herkunft der Patienten scheint von großer Bedeutung zu sein für das Auftreten eines M. Behçets. Weitere Analysen mit größeren Fallzahlen müssen erfolgen, um zuverlässigere Aussagen zur Krankheitsausprägung in Bezug auf den ethnischen Hintergrund machen zu können. Ob daraus jedoch auch Konsequenzen für Diagnostik und Therapie zu ziehen sind, lässt derzeit nicht beantworten.

**Anmerkung in eigener Sache:** Die Rheumatologisch-Immunologische Abteilung am Universitätsklinikum Tübingen unterhält derzeit mehrere Studien zum M. Behçet, unter anderem eine BMBF-geförderte, multizentrische Studie mit schwerer Augenbeteiligung. Als nationales Referenzzentrum haben wir an zwei Tagen in der Woche (Mittwoch und Donnerstag nach Vereinbarung) eine spezielle Sprechstunde eingerichtet.

Weitere Informationen finden sich auf unserer Homepage:

[www.medizin.uni-tuebingen.de/webim2/morbus.htm](http://www.medizin.uni-tuebingen.de/webim2/morbus.htm)

Dipl. Biol. Theodoros Xenitidis  
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen

### *Phase IIa Studie mit topisch verabreichtem TNF-alpha Inhibitor in akuter anteriorer Uveitis*

An der Universitäts-Augenklinik Tübingen ist zur Zeit eine Phase IIa Studie mit einem neuartigen TNF-alpha Inhibitor zur Therapie der akuten anterioren Uveitis im Gange. Bei dem innovativen Wirkstoff, ESBA105, handelt es sich um ein Antikörper-Fragment (sogenannter „single-chain“ Antikörper), welcher (anders als die konventionellen TNF-alpha Inhibitoren) nicht systemisch verabreicht werden muss, sondern topisch mittels Augentropfen appliziert werden kann. In kürzlich publizierten präklinischen Studien wurde gezeigt, dass topisch angewandtes ESBA105 effizient in die Vorderkammer wie auch in den Glaskörper penetriert, wohingegen die systemische Exposition sehr tief bleibt. Für die Phase IIa Studie werden nun Patienten gesucht, welche an einem Rezidiv einer unilateralen, akuten anterioren Uveitis erkrankt sind, dabei aber noch nicht mit topischen Kortikosteroiden vorbehandelt sind. Die sehr gute lokale und systemische Verträglichkeit von ESBA105 ist durch eine vorangehende Phase I Studie belegt.

**Kontakt:**

Dr. Christoph Deuter, Oberarzt

Universitätsklinikum Tübingen, Department für Augenheilkunde

Schleichstraße 12–16, 72076 Tübingen

Tel. 0 70 71 / 29-8 37 21, Fax 0 70 71 / 29-46 74, E-Mail: [christoph.deuter@med.uni-tuebingen.de](mailto:christoph.deuter@med.uni-tuebingen.de)

## ACR Nachlese 2008

31. Januar 2009, Stuttgart (Teil 1)

(ACR Oktober 2008, San Francisco, USA)

### # 528 Acute anterior uveitis (AAU) is the first clinical manifestation in patients with ankylosing spondylitis (AS)

**Podbielsky et al., Toronto Western Hospital, Canada**  
Studie mit 276 Patienten mit AS, die alle die modifizierten New York Kriterien für AS erfüllten. 55 Patienten der Kohorte (20%) hatten eine AAU.

Bei AS-Patienten mit Anamnese einer AAU, war diese extra-artikuläre Manifestation bei 82,4% dieser Kohorte die initiale klinische Manifestation. Da häufig lange Zeit bis zur Diagnose einer AS vergeht, unterstreichen diese Befunde die Bedeutung des Ophthalmologen für die Verdachtsdiagnose einer AS bei Patienten, die sich erstmals mit einer AAU präsentieren.

### # 1185 – Severity of baseline MRI sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predicts radiographic ankylosing spondylitis (AS) at 8 years

**Bennett et al., Leeds, Großbritannien / Alicante, Spanien**

Studie mit 50 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 31 Jahren. 58% der Patienten waren (n=29) HLA-B27 positiv. Zu Beginn erfüllten 16% der Patienten (n=8) die modifizierten New York Kriterien (mNYC) für AS und 84% (n=42) hatten eine MRT-Sacroiliitis.

Nach median 7,7 Jahren wurden 80% der Patienten (n=40) erfasst. Alle Patienten hatten NSAR und 12,5% (n=5) eine anti-TNF-Therapie erhalten. 16 Patienten (33,3%, davon 85% HLA-B 27 positiv) hatten eine AS nach den mNYC.

### # 1242 – Prevalence of low back pain amongst remote riverine populations in the Peruvian Amazon

**Albert et al., Mississippi, USA / Lima Peru,**

Die Hypothese lautet, dass Individuen unter Bedingungen der Selbstversorgung ein unterschiedliches Muster an Rückenschmerzen aufweisen, als Bewohner in entwickelten Ländern.

Bei ca. 50% der Gesamtbevölkerung (n=1.235) aus 15 Gemeinden beiderlei Geschlechts zwischen dem 20. und 60. Lebensjahr fanden sich Rückenschmerzen (LBP) bei 30% der primären Beschwerden und waren damit die zweithäufigste Erkrankung nach Zahnproblemen.

Die Prävalenz gleicht der in entwickelten Ländern, wo der Lebensstil eher sitzend ist. (Periodenprävalenz 30% in Schweden, 37% in England – 35% bei Männern und 42% bei Frauen). Somit scheinen unterschiedliche Arbeitsmuster die Prävalenz von LBP bei Erwachsenen beiderlei Geschlechts nicht zu beeinflussen.

### # F83 – Assessment of work disability (WD) in seronegative spondyloarthropathies

**Rohekar et al., London, ON, Canada**

Der „Work-Limitations-Questionnaire“ (WLQ) hat 25 Items, die Probanden nach dem Schwierigkeitsgrad ihrer Arbeit oder ihrer Fähigkeit bestimmte Arbeitsanforderungen erfüllen zu können, abfragen.

Gemessen am WLQ betrug der durchschnittliche Produktivitätsverlust durch Krankheit 8,3%. Davon Abfall im time management (37,3%), Minderung der physical demands (28,5%), der mental-interpersonal demands (23,0%) und im output (33,1%). Die geminderte Produktivität, gemessen mit dem WLQ, war nicht mit demografischen Faktoren assoziiert. Ein Produktivitätsverlust war stark korreliert ( $r > 0,6$ ) mit einer Krankheitsaktivität.

### # 523 Do radiological sacroiliitis and inflammatory spinal pain affect physical function and quality of life in patients with inflammatory bowel disease?

**Fernandez-Castro et al., Madrid, Spanien**

Bei Patienten mit entzündlichen Darmerkrankungen ist das Vorliegen eines entzündlichen Rückenschmerz und/oder Gesäßschmerz entweder isoliert oder in Verbindung mit einer radiologischen Sacroiliitis mit schlechterem Gesundheitszustand und vermindertem Lebensqualität assoziiert.

*Dr. Johannes Mattar  
Überlingen*

### Guillevin et al. Arthritis Rheum 2008; 58 (S1): S906

Die bereits validierten 5 prognostisch ungünstigen Faktoren (Five Factor Score, FFS): Kreatinin  $> 1,58$  mg/dL, Proteinurie  $> 1$  g/d, ZNS-Beteiligung, kardiale Beteiligung, GI-Beteiligung wurden bei systemischen Vaskulitispatienten evaluiert. Das 5-Jahres-Mortalitätsrisiko betrug bei FFS=0: 7,5%, bei FFS=1: 20% und bei FFS  $> 1$ : 47%.

### Pryshchep et al. Arthritis Rheum 2008; 58 (S1): S908

Zur Frage, warum bei der Riesenzellarteriitis vorzugsweise bestimmte Gefäße befallen werden, berichten die Autoren, dass vermutlich die Antigen-präsentierenden dendritische Zellen in verschiedenen Gefäßregionen unterschiedliche Toll-like Rezeptoren besitzen und dies eine unterschiedliche immunologische Reaktion auf bestimmte Antigene zur Folge hat.

### Karasawa et al. Arthritis Rheum 2008; 58 (S1): S392

Als Seromarkern bei der Takayasu Arteriitis wird den Anti-Endothel-AK gegen Cyclophillin A eine große diagnostische Wertigkeit zugeschrieben (Sensitivität: 86%, Spezifität: 92%).

**Schmidt et al. Arthritis Rheum 2008; 58 (S1): S395**

Mit der Fragestellung einer Biopsie der Arteria temporalis nach Beginn einer Glukokortikoidtherapie wurde in dieser prospektiven Studie mit 375 Patienten bereits eine Woche nach Therapiebeginn eine deutlich sinkende Sensitivität nachgewiesen.

**De Miguel et al. Arthritis Rheum 2008; 58 (S1): S394**

In dieser Studie mit 137 Patienten konnte nachgewiesen werden, dass bei der Diagnose der Arteriitis temporalis bei Nachweis von „Halo“ in  $\geq 2$  Gefäßabschnitten in der Farbduplex-Sonografie auf eine Biopsie verzichtet werden kann.

**Seror et al. Arthritis Rheum 2008; 58 (S1): S852**

Diese Studie mit 148 Patienten mit einer therapierefraktären ANCA-assoziierten Vaskulitis belegt eine erhöhte Mortalitätsrate von 42%.

**Guillevin et al. Arthritis Rheum 2008; 58 (S1): S853**

Diese offene randomisierte Studie mit 21 vortherapierten Patienten (Cyclophosphamid gefolgt von Azathioprin oder Methotrexat) mit therapierefraktärem M. Wegener zeigt nach einer 12-monatigen Therapie nur eine partielle Wirksamkeit von Rituximab und Infliximab.

**Jones et al. Abstract F-FC269. ASN Conference 2008**

In der Vergleichsstudie „Rituximab versus Cyclophosphamid bei ANCA-assoz. Vaskulitis“ wurden, was die anhaltende Remission (BVAS 0–6 Monate) anbelangt, zwischen Rituximab und Cyclophosphamid keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Auch die weiteren Parameter, wie z. B. GFR (ml/min), Mortalität nach 12 Monaten) unterschieden sich nicht, wobei die schweren Nebenwirkungen im Rituximab-Arm etwas erhöht waren (45% versus 36%).

**Silva et al. Arthritis Rheum 2008; 58 (S1): S930**

Bei 17 Patienten mit mikroskopischer Polyangiitis führte eine 6-monatige Therapie mit Mycophenolat Mofetil ( $2 \times 1\text{g/d}$ ) bei 76% der Patienten zu einer Remission

**Rula et al. Arthritis Rheum 2008; 58 (S1): S906**

Die Autoren stellen in der bislang größten Kohortenstudie zum reversiblen cerebralen Vasokonstriktionssyndrom (prolongierte Vasokonstriktion der cerebralen Arterien) ähnliche Symptome wie bei cerebraler Vaskulitis fest. Angiographie/MRA-Befunde sind ähnlich wie bei cerebraler Vaskulitis ohne Liquor-Eiweissvermehrung. Therapie probatorisch mit Glukokortikoiden oder Calciumantagonisten. Prognose vermutlich besser als bei cerebraler Vaskulitis mit Vollremission bei 56%.

**Lachmann et al. ACR 2008; Late Breaking Abstract 1**

In einer randomisierten, placebokontrollierten Phase III Studie wurden 39 Patienten mit Cryopyrin-assoziiertem Periodischen Syndrom (CAPS) mit Canakimumab (anti-IL-1mAb) 2mg/kg alle 8 Wochen über 24 Wochen behandelt. Diese Therapie führte bei 53% der Patienten zu einer Vollremission ( $p < 0,001$ ).

PD Dr. B. Hellmich  
Plochingen

## IMPRESSUM

**Herausgeber:**

Rheumazentrum Württemberg

**Redaktion und wissenschaftliche Bearbeitung:**

Doz. Dr. Ilhan Günaydin

**Anzeigen:**

Tel.: 070 71-2 98-76 95 oder 2 98-40 95

Fax: 070 71-29 27 63

**Idee und Entwicklung:**

Bärbel Günaydin

**Layout und Satz:**

J. F. Hagenlocher, Tübingen

**Druck:**

Druckerei Deile GmbH, Tübingen

**Anschrift für Redaktion:**

Med. Klinik und Poliklinik II

Rheumaambulanz

72076 Tübingen

Tel.: 070 71-2 98-76 95 oder 2 98-40 95

Fax: 070 71-29 27 63

website: [www.rheumaforum.de](http://www.rheumaforum.de)

e-mail: [ilhan.guenaydin@med.uni-tuebingen.de](mailto:ilhan.guenaydin@med.uni-tuebingen.de)

Rheuma Forum erscheint vierteljährlich.

Der Bezugspreis ist im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Nachdruck und elektronische Verwendung – auch auszugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung.

Für den Inhalt der einzelnen Beiträge sowie Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann **keine Gewähr** übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

## Ankündigung

Das 14. Jahressymposium des Rheumazentrums Württemberg zum Thema „Schmerz“ wird am Samstag, 10. Oktober 2009 im CRONA-Klinikum, Tübingen stattfinden.

## Mitgliedsanträge nehmen entgegen:

CA Dr. med. R. Maleitzke  
Abt. Innere Medizin/Rheumatologie, Federseeklinik  
88422 Bad Buchau  
Tel. 0 75 82/800 - 16 14, Fax 0 75 82/800 - 19 70

Doz. Dr. Ilhan Günaydin  
Medizinische Klinik und Poliklinik II, Rheumaambulanz  
72076 Tübingen  
Tel. 0 70 71/2 98 - 40 95, Fax 0 70 71/29 - 27 63

## Call for Abstracts zum Rheumatologenkongress im September 09



### Forschungsergebnisse bis Ende April 09 einreichen

**Berlin, Januar 2009 – Der Call for Abstracts zum 37. Jahreskongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) hat begonnen. Bis zum 30. April 2009 können Wissenschaftler und Ärzte die Kurzfassung ihrer Forschungsergebnisse einreichen. Ein Gutachter-Komitee wählt daraus die Beiträge für die Vorträge und Posterpräsentationen auf dem Kongress aus. Dieser findet von 23. bis 26. September 2009 in Köln statt, zusammen mit der Assoziation für Orthopädische Rheumatologie (ARO) und der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR).**

Die Kongresspräsidenten von DGRh, GKJR und ARO haben einen breiten Themenkreis für die Abstracts vorgegeben: Es können Arbeiten zur klinischen und experimentellen Rheumatologie und Kinderreumatologie eingereicht werden sowie zu rheumaorthopädischen Fragestellungen und zur Versorgungsforschung. „Damit wollen wir alle rheumatologischen Disziplinen untereinander vernetzen und auch die klinisch tätigen Kollegen mit den Kollegen der Grundlagenforschung zusammenbringen“, sagt DGRh-Kongresspräsidentin PD Dr. Andrea Rubbert-Roth.

Nach der Bewertung der eingereichten Arbeiten wählt ein Gutachter-Komitee die Beiträge aus, die im September auf dem Rheumatologenkongress in Köln als Vorträge oder Posterpräsentationen dabei sein werden. Herausragende Arbeiten werden in diesem Jahr besonders gewürdigt. „Die Besten halten ihre Vorträge als erste auf der Eröffnungs-Plenarsession“,

erläutert Prof. Dr. Gerd Horneff eine Neuerung des Kongress. Horneff vertritt als Kongresspräsident die GKJR. Ein weiteres Novum, das vor allem Nachwuchsforscher zur Abstracteinreichung ermutigen soll, sind ‚3 slides in 3 minutes‘-Vorträge mit anschließender Diskussion. „Und nicht zuletzt werden die besten Poster durch Posterpreise ausgezeichnet“, sagt ARO-Kongresspräsident Prof. Dr. Wolfgang Neumann.

Hinweise zum Procedere sowie Regeln bezüglich Inhalt, Gestaltung und Beurteilung befinden sich unter [www.dgrh.de/jahreskongresse](http://www.dgrh.de/jahreskongresse).

Die Anmeldung von Beiträgen ist über die Internetseite [www.dgrh.de/abstracts2009.html](http://www.dgrh.de/abstracts2009.html) möglich. Einsendeschluss ist der 30. April 2009.

\*\*\*\*\*

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. ist eine gemeinnützige, medizinische Fachgesellschaft, deren Arbeit sich mit dem gesamten Bereich der Rheumatologie in Deutschland und deren Entwicklung befasst. Die Ziele der DGRh sind der fachliche Austausch über Forschung, Klinik und Praxis sowie die Schulung von Ärzten und Patienten. Mit ihrer Arbeit trägt die DGRh dazu bei, die Behandlungsmöglichkeiten der betroffenen Menschen mit Rheuma zu verbessern.

\*\*\*\*\*

### Pressekontakt

Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V.  
Sandra Wittig  
10117 Berlin, Luisenstraße 41  
Tel. 0 30 / 24 04 84 - 80 (Zentrale: - 70)  
Fax 0 30 / 24 04 84 - 79  
[www.dgrh.de](http://www.dgrh.de)  
E-Mail: [sandra.wittig@dgrh.de](mailto:sandra.wittig@dgrh.de)

## INTERNATIONAL

### 10.–13. Juni 2009

EULAR 2009 –  
Annual European Congress of Rheumatology  
Kopenhagen, Dänemark

Tel. +41 44 716 30 30

Fax +41 44 716 30 39

e-mail: [secretariat@eular.org](mailto:secretariat@eular.org)

website: [www.eular.org](http://www.eular.org)

### Weitere EULAR-Kongresse

#### 16.–19. Juni 2010

EULAR 2010, Rom, Italien

#### 25.–28. Mai 2011

EULAR 2011, London, Vereinigtes Königreich

### 16.–21. Oktober 2009

73<sup>rd</sup> American College of Rheumatology AGM  
Philadelphia, USA

e-mail: [acr@rheumatology.org](mailto:acr@rheumatology.org)

website: [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)

## NATIONAL

### 23.–26. September 2009

Köln

37. Kongress der  
Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

Fachliche Leitung: PD Dr. Rubbert-Roth

website: [www.rheumanet.org](http://www.rheumanet.org)

### 11.–12. Dezember 2009

München

ArabellaSheraton Grand Hotel

XI. Bogenhausener Schultersymposium

Thema: Arthroskopische Schulterchirurgie –  
Standards und Innovationen  
Neue Konzepte der Schulterendoprothetik

Wissenschaftliche Leitung:

Dr. Ludwig Seebauer

Organisation und Anmeldung:

COCS – Congress Organisation C. Schäfer

Franz-Joseph-Straße 38

80801 München

Tel.: 0 89 / 307 10 11

Fax: 0 89 / 307 10 21

E-Mail: [claudia.schaefer@cocs.de](mailto:claudia.schaefer@cocs.de)

## REGIONAL

### 24. Juni 2009

Federseeklinik Bad Buchau, Kurzentrum, Saal Bad Buchau

EULAR-Nachlese 2009

Organisation:

Dr. R. Maleitzke, Prof. Dr. I. Kötter, Doz. Dr. I. Günaydin

Tel. 0 75 82 / 8 00 - 16 14

Fax 0 75 82 / 8 00 - 19 70

### 25. Juli 2009

Universitätsklinikum, Tübingen

INDIRA-Symposium

Organisation:

Dr. M. Schmalzing

Tel. 0 70 71 / 2 98 20 88

Fax 0 70 71 / 29 27 63

Email: [marc.schmalzing@med.uni-tuebingen.de](mailto:marc.schmalzing@med.uni-tuebingen.de)

### 10. Oktober 2009

Großer Hörsaal des CRONA-Klinikums, Tübingen

14. Jahressymposium Rheumazentrum Württemberg

Thema: „Schmerz“

Wissenschaftliche Leitung und Organisation:

Prof. Dr. I. Kötter

Doz. Dr. I. Günaydin

Dr. R. Maleitzke

Tel.: 0 70 71 / 2 98 40 95

Fax: 0 70 71 / 29 27 63

Email: [ilhan.guenaydin@med.uni-tuebingen.de](mailto:ilhan.guenaydin@med.uni-tuebingen.de)