

Rheuma Forum

Herausgegeben vom RHEUMAZENTRUM WÜRTTEMBERG

EDITORIAL

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

seit den 60er Jahren wird Cyclophosphamid erfolgreich bei der Therapie schwerer Manifestationen bei Autoimmunerkrankungen wie systemischem Lupus erythematodes, systemischer Vaskulitis und systemischer Sklerose eingesetzt. Trotz der Entwicklung verschiedener neuer Medikamente, die in den letzten Jahren auf den Markt gekommen sind, scheint die Relevanz von Cyclophosphamid ungebrochen. Allerdings verursacht Cyclophosphamid, neben den typischen Nebenwirkungen wie z.B. Infektionen, Teratogenizität, Sterilität und sekundärer Morbidität, auch Toxizität auf die Harnblase.

Oral verabreicht beträgt die Cyclophosphamid-Dosis bei der Behandlung von Autoimmunerkrankungen in der Regel 1,5–2 mg/kg/KG, bei intravenöser Gabe 500–1.000 mg/m² im Abstand von 2–4 Wochen. Im Vergleich hierzu liegt die Cyclophosphamid-Dosis in der Krebstherapie kombiniert mit anderen Medikamenten oder einer Bestrahlungstherapie bei >1.000 mg/m² im wöchentlichen oder vierzehntägigen Abstand.

Bei Patienten, die im weiteren Verlauf einen Harnblasentumor entwickelten, variierte die kumulative Gesamtdosis von Cyclophosphamid stark, in der überwiegenden Mehrheit der Fälle lag sie jedoch bei >30 g. Oral verabreichtes Cyclophosphamid birgt also ein unabhängiges, beachtliches und möglicherweise dosisabhängiges gesteigertes Risiko für die Entwicklung eines Harnblasentumors, selbst wenn die Behandlung bereits viele Jahre vorher abgesetzt wurde.

Die Inzidenz für eine hämorrhagische Zystitis und Blasenkrebs kann durch eine Mesna-Prophylaxe gesenkt werden. Mesna, ist ein Thiol, das lokal in der Blase als Zytoprotektivum gegenüber den Oxazaphosphorin-Metaboliten wirksam wird, indem es mit dem schleimhauttoxischen Acrolein reagiert.

Ein Review-Artikel der Bostoner Autoren Paul A. Monach et al. „Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamid in the treatment of rheumatic diseases“ (*Arthritis Rheum* 62: 9–21, 2010) beschäftigt sich ausführlich mit der Problematik der durch Cyclophosphamid hervorgerufenen Blasentoxizität. Hier die wichtigsten Punkte und Schlussfolgerungen daraus:

Cyclophosphamid, täglich oral verabreicht, ist in Abhängigkeit zu Dosis und Dauer assoziiert mit einem gesteigerten Risiko sowohl für eine hämorrhagische Zystitis und Blasenkrebs.

Eine während einer Cyclophosphamid auftretende hämorrhagische Zystitis ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Blasenkrebs in den darauffolgenden Jahren.

Eine intravenöse Cyclophosphamid-Therapie wie sie bei rheumatischen Erkrankungen verordnet wird, birgt ein geringes Risiko für eine Zystitis und möglicherweise auch für Blasenkrebs.

Generell wird der Einsatz von Mesna bei Cyclophosphamid-Dosierungen von >750 mg/m² KOF empfohlen, was auch unserer Praxis entspricht.

Doz. Dr. Ilhan Günaydin
Kordinator Rheumazentrum Württemberg

INHALT

▪ Aktuelles aus der Fachliteratur	3
▪ Nachrichten aus dem Rheumazentrum	14
▪ Kongresse und Veranstaltungen	18
▪ Impressum	18

Arthritis Rheum 62: 960–8, 2010

Effectiveness of Rituximab treatment in primary Sjögren's syndrome – A randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Wirksamkeit einer Rituximab-Therapie beim primären Sjögren Syndrom – Eine randomisierte, doppelblinde und plazebokontrollierte Studie

J. M. Meijer, P. M. Meiners, A. Vissink et al.

Zusammenfassung:

Ziel: Untersuchung zur Wirksamkeit und Sicherheit der B-Zell-Depletion mit Rituximab, einem chimerischen maus/humanen monoklonalen Antikörper gegen Anti-CD20 bei Patienten mit primärem Sjögren Syndrom (SS) in einer doppelblinden, randomisierten und plazebo-kontrollierten Studie.

Methoden: Anhand der revidierten Kriterien der Amerikanisch-Europäischen Konsensusgruppe bestimmte Patienten mit einem aktiven primären SS und mit einer stimulierten Gesamtspeichelsekretionsrate von $\geq 0,15$ ml/Min. wurden an Tag 1 und 15 entweder mit Rituximab (1.000mg) oder Plazebo-Infusionen behandelt. Die Patienten wurden der jeweiligen Behandlungsgruppe randomisiert im Verhältnis 2:1 (Rituximab:Plazebo) zugewiesen. Die Nachbeobachtung erfolgte nach 5, 12, 24, 36 und 48 Wochen. Der primäre Endpunkt war die stimulierte Gesamtspeichelflussrate, während die sekundären Endpunkte funktionelle und subjektive Variablen sowie Laborparameter umschlossen.

Ergebnisse: Dreißig Patienten (davon 29 Frauen) mit primärem SS wurden randomisiert einer Behandlungsgruppe zugewiesen. Das mittlere \pm SD Alter der Patienten mit Rituximab lag bei 43 ± 11 Jahren, die Krankheitsdauer betrug 67 ± 50 Monaten, während die Patienten der Plazebo Gruppe 43 ± 17 Jahre alt waren und eine Krankheitsdauer von 67 ± 63 Monaten aufwiesen. Eine signifikante Besserung konnte in der Rituximab-Gruppe im Vergleich zur Plazebo-Gruppe seit Studienbeginn in Bezug auf den primären Endpunkt der stimulierten Gesamtspeichelflussrate ($p=0,038$ vs. Plazebo) festgestellt werden aber auch für verschiedene Laborparameter (B-Zell- und Rheumafaktor (RF)-Werte), subjektiven Parametern (Multidimensional Fatigue Inventory Scores [MFI] und Visual Analog-Skala [VAS] Scores für die Sicca Symptomatik) und extraglanduläre Manifestationen. Ferner verbesserte sich unter der Rituximab-Therapie, im Vergleich zu den Werten zu Beginn der Behandlung, die stimulierte Gesamtspeichelflussrate ($p=0,004$) und verschiedene andere Parameter (z.B. B-Zell- und RF-Werte, unstimulierte Gesamtspeichelflussrate, Tränendrüsenfunktion mit Lissamin-Grün-Test, MFI Scores, Short Form 36-Gesundheitsfragebogen-Scores und VAS Scores für Sicca

Symptome). Ein Patient der Rituximab-Gruppe entwickelte eine leichte „serum sickness-like disease“.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse zeigen, dass Rituximab eine wirksame und sichere Behandlungsstrategie bei Patienten mit einem primären SS darstellt.

Kommentar

Das Sjögren Syndrom (SS) ist eine systemische Autoimmunerkrankung, für die eine chronische Entzündung der Tränen- und Speicheldrüsen charakteristisch ist und bei der in ca. 95% der Patienten eine Sicca-Symptomatik (Xerostomie und Keratokonjunktivitis sicca) vorliegt. Zusätzlich sind extra-glanduläre Manifestationen, wie z.B. Raynaud-Symptomatik, Athralgie/Arthritis und Myalgie sowie bei der Mehrzahl der Patienten eine ausgeprägte Müdigkeit zu beobachten.

Diese Beschwerden sind verantwortlich für eine enorme Reduktion der Lebensqualität und der Beschäftigungsraten. Bis jetzt existieren keine zielgerichteten Therapieoptionen für die Behandlung des SS. Allerdings hat sich gezeigt, dass Rituximab für ca. 6–9 Monate die objektiven und subjektiven Beschwerden des SS lindern kann. Auf der Grundlage dieser Daten wurde die randomisiert und plazebo-kontrollierte Studie in Hinsicht auf die Effektivität und Sicherheit von Rituximab durchgeführt.

Patienten, die früher einen monoklonalen Antikörper erhalten hatten, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Eine Prednisolon und Hydroxychloroquin-Therapie musste einen Monat vor Studienbeginn abgesetzt werden. Eine Therapie mit Methotrexat, Cyclophosphamid, Cyclosporin, Azathioprin und anderen krankheitsmodifizierenden Medikamenten musste sechs Monate vor Studienbeginn abgesetzt werden. Künstliche Tränen- und Speichelpräparate durften mit gleicher Dosierung weiterhin eingenommen werden. Der Einsatz dieser Ersatzpräparate musste ein Tag vor der Evaluierung pausiert werden. Zwanzig Patienten erhielten Rituximab und 10 Patienten Plazebo. Um die Nebenwirkungen (Infusionsreaktionen, „serum sickness“ etc.) zu reduzieren, wurden alle Patienten mit 100mg Methylprednisolon i.v., Acetaminophen (1.000mg oral) und Clemastin (2mg i.v.) behandelt.

Nach jeder Rituximab-Infusion erhielten alle Patienten an folgenden Tagen oral Prednison: 60mg (Tag 1 und 2), 30mg (Tag 3 und 4) und 15mg (Tag 5). Die stimulierte Gesamtspeichelflussrate verbesserte sich in der Rituximab-Gruppe signifikant ($p=0,018$ in Woche 5 und $p=0,004$ in Woche 12), während sich die Werte in der Plazebo-Gruppe zur gleichen

Zeit verschlechterten. Auch die nichtstimulierte Gesamtspeichelflussrate verbesserte sich. Die Zahl der extraglandulären Manifestationen verringerte sich ebenfalls signifikant (für Tendomyalgie: Woche 12 und 36, $p=0,029$; für Vaskulitis: Woche 24, $p=0,030$).

Zusammengefasst zeigt die vorliegende Studie, dass die Rituximab-bedingte B-Zell Depletion eine sichere und effektive Therapie beim SS darstellt. Ein Kritikpunkt sind das kleine Patientenkollektiv und das Fehlen von Daten anderer Zentren. Weitere Studien mit einer größeren Patientenzahl wären wünschenswert.

Doz. Dr. I. Günaydin
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen

Arthritis Rheum 62: 929–39, 2010

LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis – A phase I randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study

LY2439821, ein humanisierter anti-Interleukin-17 monoklonaler Antikörper, in der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis – Eine randomisierte, doppelblinde, plazebokontrollierte Phase I „Proof-of-Concept“-Studie

M. C. Genovese, F. Van den Bosch, S. A. Roberson et al.

Zusammenfassung

Ziel: Die Studie wurde durchgeführt zur Evaluation der Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik, Pharmakodynamik und Wirksamkeit von LY2439821, einem humanisierten Anti-Interleukin-17 (anti-IL-17) monoklonalen Antikörper, in einer ersten in-humanen Studie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die krankheitsmodifizierende Medikamente (DMARD) oral einnahmen.

Methoden: Die randomisierte, doppelblinde, plazebo-kontrollierte Studie bestand aus 2 Abschnitten. In Abschnitt A erhielten 20 Patienten 1 intravenöse (i.v.) Dosis mit LY2439821 (0,06; 0,2; 0,6 oder 2,0mg/kg, eskalierend) oder Plazebo gefolgt von 8 Wochen der Evaluation). Die Endpunkte schlossen Sicherheit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik mit ein. In Abschnitt B erhielten 77 Patienten 1 i.v. Dosis mit LY2439821 (0,2; 0,6 oder 2,0mg/kg) oder Plazebo alle 2 Wochen, insgesamt 5 Dosen, mit einer Gesamtevaluationsdauer von

16 Wochen. Die Endpunkte umschlossen Sicherheit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik/Pharmakodynamik und Wirksamkeit (Disease-activity score in 28 Gelenken [DAS28] und Anteil der Patienten, die die 20%, 50% oder 70% Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) erfüllten [Erreichen einer ACR20, ACR50 oder ACR70 Response]). Der primäre Effektivitäts-Endpunkt war ein DAS28 in Woche 10.

Ergebnisse: Die Basisdaten aller Gruppen waren ähnlich. Veränderungen im DAS 28 waren signifikant größer in der 0,2mg/kg, 2,0mg/kg und allen LY2439821-kombinierten Gruppen (-2,3; -2,4 bzw. -2,3) als in der Plazebogruppe (-1,7) in Woche 10 ($p\leq 0,05$). Diese Unterschiede waren ab Woche 1 signifikant. Im Vergleich mit Patienten, die Plazebo erhielten, waren zu unterschiedlichen Messzeitpunkten bei den mit LY2439821-behandelten Patienten sowohl die Anteile des ACR20, ACR50 und ACR70-Ansprechens als auch die Verbesserungen entsprechend den grundsätzlichen ACR-Parametern größer. Es gab kein ersichtliches Dosis-Wirkungsverhältnis von behandlungsbedingten Nebenwirkungen.

Schlussfolgerung: LY2439821 kombiniert mit oralen DMARDs verbesserte die Symptome und Beschwerden bei RA, ohne nachteilige Auswirkungen auf die Sicherheitsaspekte. Diese erste Evaluation von LY2439821 unterstützt die Neutralisation von IL-17 als potentielles neuartiges Ziel bei der RA-Behandlung.

Kommentar

Die traditionelle Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) besteht aus Kortikosteroiden und krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMARDs). Die neuen Therapieformen mit den sogenannten Biologika entfalten ihren Effekt über die Zytokinblockade. Diese Medikamente hemmen vor allem in Kombination mit MTX die radiologische Progression. Trotz dieser Medikamente erreicht allerdings nur ein kleiner Teil der Patienten eine Remission ($DAS\ 28 < 2,6$). IL-17 wird von den Th-17-Zellen, einer Untergruppe der CD4+ T-Zellen, produziert. Bei der Entstehung von Autoimmunerkrankungen, wie der RA, wird unter anderem eine aberante Th-17-Antwort vermutet. LY2439821 ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper (IgG4), der spezifisch das IL-17 blockiert. Mit einer 15-18tägigen Halbwertszeit der IL-17-Blockade in der Pharmakokinetik ist LY2439821 für ein vierzehntägiges Therapieintervall geeignet.

Ein interessantes Studienergebnis ist, dass die Plazebo-Gruppe eine hohe ACR20-Response zeigte (55,6%). Dies sollte weiter untersucht werden. Diese Phase-II-Studie zeigt, dass LY2439821 ein gute Therapieoption für die Behandlung der RA darstellt.

Die endgültigen Sicherheits- und Effektivitätsdaten müssen noch gesammelt werden. Hierzu laufen derzeit bereits größere Studien. Insgesamt ermutigende Resultate im Kampf gegen die RA.

Doz. Dr. I. Günaydin
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen

Arthritis Rheum 60: 3180–9, 2009

Cancer risk in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-tumor necrosis factor α therapies – Does the risk change with the time since start of treatment?

Krebsrisiko bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter anti-Tumor-Nekrose-Faktor- α -Therapien – Ändert sich das Risiko mit der Zeit ab Beginn der Behandlung?

J. Askling, R. F. van Vollenhoven, F. Granath et al.

Zusammenfassung

Ziel: Untersuchung eines erhöhten Krebsrisikos bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) unter der Behandlung mit TNF-alpha-Blockern.

Patienten und Methoden: Es wurde eine Beobachtungsstudie durchgeführt, bei der Daten aus dem „Swedish Inpatient Register“, dem „Swedish Outpatient Register“ und dem „Swedish Cancer Register“ über Patienten mit gesicherter RA ($n=67.743$) ausgewertet wurden. Hieraus wurde eine Untergruppe gebildet ($n=6.604$), welche im Zeitraum von Januar 1999 bis Juli 2006 mit einem TNF-alpha-Blocker behandelt wurden. Das neue Auftreten von Krebserkrankungen in dieser Gruppe wurde dann folgenden Kontrollkollektiven gegenübergestellt: einer nationalen Gruppe von Biologika-negativen RA-Patienten (61.160); einer Kohorte von RA-Patienten, die erstmals mit Methotrexat (MTX) behandelt wurden ($n=5.989$); einer Kohorte von RA-Patienten, welche eine Kombination von krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) erhielten ($n=1.838$) und der Gesamtbevölkerung, abgebildet im Nationalen Krebsregister Schwedens.

Ergebnisse: Während der 25.693 Patientenjahre des follow-ups von 6.366 RA-Patienten ohne vorangegangene Krebserkrankung, bei denen im Beobachtungszeitraum eine TNF-alpha-Blocker-Therapie neu begonnen wurde, traten insgesamt 240 neue Krebserkrankungen auf. Die Tumormanifestationen betrafen in 31% den Urogenitaltrakt, in 15% den Respirationstrakt und in 13% den Gastrointestinaltrakt.

Dies entspricht einem relativen Risiko von 1,00 (95%-Konfidenzintervall [CI] 0,86–1,15) gegenüber der Biologika-negativen Kohorte. Ebenso zeigte sich kein erhöhtes relatives Risiko gegenüber den anderen beiden RA-Kohorten. Das relative Risiko stieg auch nicht mit der Dauer der TNF-alpha-Blocker-Verabreichung an. Während des ersten Beobachtungsjahres zeigten sich jedoch unterschiedliche Krebsrisiken für Adalimumab und Etanercept. So lag auffälliger Weise das relative Risiko für Adalimumab innerhalb des ersten Behandlungsjahres, verglichen mit der Biologika-negativen Kohorte, bei 1,91 (95% CI 1,11–3,31). Etanercept zeigte im ersten Behandlungsjahr zur vergleichbaren Kontrollgruppe ein relatives Risiko von 0,43 (95%-CI 0,22–0,84). Diese Unterschiede setzten sich im weiteren Therapieverlauf dann nicht mehr fort.

Schlussfolgerung: Es zeigte sich kein erhöhtes Krebsrisiko bei RA-Patienten während der ersten 6 Jahre nach dem Beginn einer Behandlung mit TNF-alpha-Blockern im Vergleich zu den beobachteten Kontrollkollektiven. Einzig auffällig war ein erhöhtes Risiko der Malignom-Inzidenz im ersten Jahr nach der Behandlung mit Adalimumab, das sich allerdings im weiteren Studienverlauf nicht mehr zeigte.

Kommentar

Die Einführung der TNF-alpha-Blocker-Therapie bei Patienten mit entzündlich-rheumatischen Krankheitsbildern ging einher mit Sorgen um ein erhöhtes Krebsrisiko unter dieser Behandlungsstrategie. In vorangegangenen Daten stellte man unmittelbar nach Beginn der Behandlung ein gehäuftes Auftreten von malignen Tumoren fest. An diesen Ergebnissen wurde jedoch kritisiert, dass zwischen klinischer Manifestation und Diagnose einer Tumorerkrankung und der tatsächlichen Tumorentstehung in der Regel ein viel längerer Zeitraum verstreicht.

Trotzdem finden sich in der Literatur immer wieder Hinweise, insbesondere auf das gehäufte Vorkommen von Lymphomen beim Einsatz von TNF-alpha-Blockern, was aber auch teilweise durch das Wissen einer Koinzidenz von Neoplasie und Autoimmunerkrankung erklärbar wäre. Zudem ist die Kausalität zwischen Tumorzinzidenz unter Biologika-Therapie fraglich, da die Patienten meistens auch noch andere DMARD erhalten.

Ganz abgesehen von diesem Aspekt müssen jedoch auch andere, bekannte Therapienebenwirkungen wie das Begünstigen von opportunistischen Infektionen zu einem kritischen Einsatz dieser Medikamentengruppe mahnen.

Zusammenfassend zeigte sich in dieser Studie über den gesamten Beobachtungszeitraum von 6 Jahren

kein erhöhtes Malignom-Risiko. Auffällig war lediglich, dass unter der Therapie mit Adalimumab im ersten Jahr im Vergleich zu den beiden anderen untersuchten Biologika (Etanercept und Infliximab) die Tumorinzidenz leicht erhöht war. Wichtig zu erwähnen ist, dass einerseits dieser Unterschied, in absoluten Zahlen ausgedrückt, sehr gering bleibt und andererseits im weiteren Beobachtungszeitraum nicht mehr darzustellen war. Trotzdem ist dies ein mögliches Signal für ein substanzspezifisches Phänomen. Ob diesem schlussendlich kausale Bedeutung zukommt oder nicht, bedarf einer weiteren Beobachtung.

*Dr. Florian Haas
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen*

Arthritis Rheum 62: 33–43, 2010

Rapid and sustained improvement in bone and cartilage turnover markers with the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate

Schnelle, anhaltende Verbesserung von Knochen- und Knorpelumsatzmarkern unter dem Interleukin-6-Rezeptor-Antikörper Tocilizumab plus Methotrexat bei Patienten mit einer rheumatoiden Arthritis, welche zuvor nicht ausreichend auf Methotrexat angesprochen hatten

P. Garnero, E. Thompson, T. Woodworth et al.

Zusammenfassung

Ziel: Ziel dieser Studie war es, den Effekt von Tocilizumab (TCZ) zusätzlich zu einer stabilen Dosis von Methotrexat (MTX) auf biochemische Marker des Knochen- und Knorpelstoffwechsels bei Patienten der multizentrischen, plazebokontrollierten und doppelblinden Studie OPTION zu untersuchen. Behandelt wurden hier Patienten mit einer moderaten bis schweren rheumatoiden Arthritis (RA) mit einem unzureichenden Ansprechen auf MTX.

Methodik: Eingeschlossen wurden 416 der 623 Patienten mit aktiver RA der OPTION Studie. Die Patienten erhielten entweder TCZ mit 4 mg/kg oder 8 mg/kg Körpergewicht oder Plazebo alle 4 Wochen intravenös verabreicht. MTX wurde in stabiler Dosierung (10–25 mg) fortgeführt. Serum-Biomarker für Knochenaufbau (Osteocalcin, N-terminales Propeptid von Kollagen Typ I [PINP]), Knochenabbau (C-terminales Telopeptid vom Kollagen Typ I [CTX-I] und C-terminales Telopeptid von Kollagen Typ I, welches durch Matrix Metallopro-

teinasen produziert wird [ICTP]), Knorpelstoffwechsel (N-terminales Propeptid von Typ IIa Kollagen [PIIANP]; Kollagen Helix-Peptid [HELIX-II]) und Matrix Metalloproteinase 3 (MMP3) wurden zu Beginn und nach 4, 16 und 24 Wochen gemessen.

Ergebnisse: TCZ bewirkte eine deutliche, dosisabhängige Reduktion von PIIAND, HELIX-II und MMP-3 bereits ab Woche 4, welche bis Woche 24 anhielt. Dieser Effekt war mit einem signifikanten Anstieg der Marker für Knochenaufbau verbunden, allerdings nur für PINP und nur in Woche 4 ($p < 0,01$ für beide TCZ Dosen). TCZ induzierte des Weiteren eine signifikante Reduktion der Marker für Knochenabbau CTX-I und ICTP, und scheint daher einen positiven Effekt auf den Knochenstoffwechsel aufzuweisen. Bei den TCZ-Patienten welche eine gutes Ansprechen in der Woche 24 im Sinne eines ACR50 Ansprechens oder einer Remission (DAS28 $< 2,6$) erreichten, war die Reduktion der Level für ICTP, HELIX-II und MMP-3 höher als bei den Patienten, welche nicht ausreichend auf die Therapie ansprachen.

Schlussfolgerung: TCZ in Kombination mit MTX reduziert die Knochenresorption, die Knorpelabnahme und die Level des proteolytischen Enzyms MMP-3. Dies liefert den Nachweis der Einschränkung des Gelenkschadens sowie mögliche positive Effekte der Skelettstrukturen bei Patienten mit einer mittelschweren bis schweren RA.

Kommentar

In dieser Arbeit von Garnero und Kollegen wurden mehrere interessante Serummarker unter dem Einfluss einer Tocilizumab-Therapie untersucht. Die Folgen einer nicht oder nicht ausreichend behandelten rheumatoiden Arthritis sind uns allen bekannt. Die anhaltende Entzündung führt zu einer Knorpel- und Knochenzerstörung und folglich im Verlauf zu einem Funktionsverlust der Gelenke. Interleukin-6 als proinflammatorisches Zytokin rückt aufgrund der seit neuem bestehenden medikamentösen Blockierungsmöglichkeit mit TCZ immer mehr in den Fokus des Interesses. Die Verhinderung der radiologischen Progression ist mittlerweile eines der wichtigsten Ziele in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis und wird dementsprechend auch von der Pharmaindustrie propagiert. Eine japanische Studie konnte bereits eine Limitierung der radiologischen Progression mit TCZ sogar als Monotherapie, verglichen mit einer konventionellen Therapie mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten, aufzeigen. Dies wäre eine schöne Ergänzung zu dieser Arbeit gewesen, interessant wäre hier vor allem ein Vergleich mit einer (hochauflösenden) Magnetresonanz-Technologie, welche uns auch Aussagen zum Knorpelumbau liefert. Eine Stärke dieser prospektiven Arbeit ist sicherlich die Patientenzahl; bei 416 Patienten besitzt die

Studie ausreichend Kraft, um die Ergebnisse als verlässlich zu bewerten. Die Korrelation mit radiologischen Scores wird hoffentlich in Zukunft noch ergänzt, ansonsten ist die Verbesserung der Serummarker des Knorpel- und Knochenbaus unter TCZ rein akademisch und für den klinischen Alltag nicht von Relevanz, die klinische Effektivität von TCZ konnte ja bereits in mehreren großen Studien belegt werden.

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

Arthritis Rheum 62: 211–21, 2010

Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis – findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial

Nonrenale Krankheitsaktivität nach einer Therapie mit Mycophenolat-Mofetil oder intravenöses Cyclophosphamid als Induktionsbehandlung bei Lupusnephritis

E. M. Ginzler, D. Wofsy, D. Isenberg et al.
for the ALMS Group

Zusammenfassung

Zielsetzung: Untersuchung der Wirksamkeit von Mycophenolat-Mofetil im Vergleich zu intravenös verabreichtem Cyclophosphamid auf nicht renale Krankheitsaktivität beim systemischen Lupus.

Methoden: Patienten mit aktiver Lupusnephritis (Klasse III, IV oder V) wurden für die Studie rekrutiert (n=370) und behandelt mit Mycophenolat-Mofetil (Zieldosis 3.000mg/Tag) oder intravenösem Cyclophosphamid (500–1.000mg/m²/Monat) sowie Prednisolon in ausschleichender Dosierung über 24 Wochen. Die nonrenale Krankheitsaktivität wurde erfasst mittels folgender Krankheitsaktivitäts-Indizes: British Isles Lupus Assessment Group (BILAG), Safety of Estrogenous in Lupus Erythematosus (SELENA) und Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) sowie immunologischen Parametern.

Ergebnisse: Beide Therapien waren effektiv auf die gesamte Krankheitsaktivität. Dies spiegelt sich in Verminderung des Aktivitätsindex BILAG wider. Mit beiden Behandlungsstrategien konnte eine Remission des renalen Befalls erreicht werden. Dies konnte auch bei mukokutanem Befall wie auch bei muskuloskeletalem und kardiovaskulärem/respiratorischem Befall erreicht werden. Rückfälle wurden selten verzeichnet (SELENA, SLEDAI).

Auch immunologisch ergaben sich normalisierte Werte für C3-, C4- und Gesamtkomplement sowie dsDNA-Antikörper.

Schlussfolgerung: Diese Untersuchung zeigt, dass die Therapien mit Mycophenolat-Mofetil und Cyclophosphamid nicht nur effektive Therapieoptionen bei renaler Manifestation eines systemischen Lupus darstellen, sondern auch wirksam sind bei weiteren Krankheitsmanifestationen. Es wurde kein signifikanter Unterschied bei der Behandlungsstrategien gefunden im Hinblick auf renale oder nonrenale Krankheitsaktivität. Mycophenolat-Mofetil ist deshalb eine gute Alternative zur Behandlung bei Patienten mit systemischem Lupus.

Kommentar

Diese Studie wurde durchgeführt, um zu untersuchen, ob eine Therapie mit Mycophenolat-Mofetil oder Cyclophosphamid bei Patienten mit systemischem Lupus und renaler Krankheitsaktivität auch effektiv ist im Hinblick auf weitere Krankheitsaktivität. Die Studie wurde multizentrisch und prospektiv durchgeführt. Die Patienten erhielten randomisiert entweder Mycophenolat-Mofetil oder Cyclophosphamid in Kombination mit Prednisolon (24 Wochen). Die Krankheitsaktivität wurde mittels Aktivitätsindizes (BILAG, SELENA, SLEDAI) und immunologischer Parameter dargestellt. Es ergab sich ebenfalls gute Remission der nonrenalen Krankheitsaktivität. Außerdem fand sich eine Remission der renalen Manifestation, die sich in beiden Behandlungsgruppen nicht unterschied. Eine Mycophenolat-Mofetil-Therapie scheint somit eine gute Alternative oder aufgrund der einfacheren Applikation und geringerer Nebenwirkungen eventuell die bessere Alternative zu Cyclophosphamid zu sein.

Dies ist besonders bemerkenswert, da beispielsweise eine Therapie mit Hydroxychloroquin nur selektive Wirkung auf beispielsweise Gelenk- und Hautbefall besitzt. Leider kann die Studie nicht entscheiden, ob bei Krankheitsaktivität ohne renalen Befall ebenfalls ein vergleichbarer Effekt eintritt, da nur Patienten mit Lupusnephritis eingeschlossen wurden. Ferner sollte genauer untersucht werden, wie schnell die Ansprechraten auf verschiedene Organsysteme sind. Auch muss berücksichtigt werden, dass die Prednisolon-Therapie mitverantwortlich ist für die Remission von Krankheitsmanifestationen. Außerdem ist anzumerken, dass keine Patienten mit schwerer neurologischer Beteiligung eingeschlossen wurden, die zuvor eine Prednisolon-Stoßtherapie erhalten hatten und dass die Studie lediglich über 24 Wochen durchgeführt wurde.

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

Arthritis Rheum 60: 3493–500, 2009

Increased incidence of cardiovascular events in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: a matched-pair cohort study.

Erhöhte Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden: eine Matched-Pair-Kohortenstudie

M. D. Morgan, J. Turnbull, U. Selamet et al.

Zusammenfassung

Zielsetzung: Die Erforschung des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit antineutrophilen zytoplasmatischen Antikörper-assoziierten Vaskulitiden (AAVs) und die Bewertung der entscheidenden Risikofaktoren.

Methoden: In einer retrospektiven Matched-Pair-Kohortenstudie wurden 113 von 131 Patienten mit AAV einer Vaskulitis-Klinik 1:1 in Übereinstimmung gebracht bezüglich der Nierenfunktion, des Alters zum Zeitpunkt der Diagnose, des Geschlechts, Rauchens und bisheriger Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit Patienten mit nicht-entzündlicher chronischer Nierenerkrankung (CNI). Kardiovaskuläre Ereignisse wurden definiert als akutes Koronarsyndrom, instabile Angina pectoris, symptomatische periphere arterielle Verschlusskrankheit, Schlaganfall und transitorische ischämische Attacke.

Ergebnisse: Die mittlere Beobachtungszeit betrug 3,4 Jahre für die Patienten mit AAV und 4,2 Jahre für die Patienten mit CNI. Es traten mehr kardiovaskuläre Ereignisse in der AAV-Gruppe (23 von 113) als in der CNI-Gruppe (16 von 113) auf. Die nach der Cox-Regression berechnete Ereigniszeitanalyse zeigte ein signifikant erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis unter den AAV-Patienten mit einer Hazard Ratio (HR) von 2,23 (95% Konfidenzintervall [95% CI] 1,1–4,4) ($p=0,017$). Die stärksten prädiktiven Faktoren innerhalb der Kohorte von AAV-Patienten waren Herz-Kreislauf-Erkrankungen in der Vorgeschichte (HR 4 [95% CI 1,7–9,8]), Dialysepflichtigkeit in der Vorgeschichte (HR 4,3 [95% CI 1,5–12,1]), Rauchen in der Vorgeschichte (HR 3,9 [95% CI 1,5–10]), das Alter zum Zeitpunkt der Diagnose (HR 1,038 [95% CI 1,006–1,072]), die geschätzte glomeruläre Filtrationsrate bei Remission (HR 0,977 [95% CI 0,957–0,998]) sowie die Serum-Cholesterinkonzentration bei Vorstellung (HR 0,637 [95% CI 0,441–0,92]).

Zusammenfassung: In dieser retrospektiven Studie zeigt sich, dass Patienten mit AAV ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse haben, mit einem gesteigerten Risiko derjenigen mit kardiovaskulären Erkrankungen, Dialysepflichtigkeit, schlechter Nierenfunktion bei Re-

mission sowie Rauchen in der Vorgeschichte. Maßnahmen, das Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankung zu senken, sollten ein wesentlicher Bestandteil der Behandlung der systemischen Vaskulitis sein.

Kommentar

Es ist allgemein bekannt, dass die Reduktion von Risikofaktoren zu einem Rückgang des Auftretens kardiovaskulärer Ereignisse führt. Bei Patienten mit Vaskulitiden ist das noch von größerer Bedeutung, da die Gefäße vulnerabler sind, als bei anderen chronisch kranken Patienten. Dies wird in dieser Studie, die eine für seltene Erkrankungen große Zahl von Patienten einschließt, deutlich. Anzumerken ist, dass die Referenzgruppe mit chronischen Nierenerkrankungen sehr inhomogen ist, da sie nur nach der glomerulären Filtrationsrate ausgesucht wurde.

*Dr. Florian Riewerts
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen*

Arthritis Rheum 60: 3455–64, 2009

Dabigatran, a direct thrombin inhibitor, demonstrates antifibrotic effects on lung fibroblasts

Dabigatran, ein direkter Thrombin-Inhibitor, zeigt antifibrotische Wirkung auf Lungenfibroblasten

G. S. Bogatkevich, A. Ludwicka-Bradle, R. M. Silver

Zusammenfassung

Zielsetzung: Myofibroblasten sind die mesenchymalen Zellen, die hauptverantwortlich für Ablagerung von Extrazellulärmatrix wie Kollagen und dadurch bedingte restriktive Lungenparenchym-Veränderungen im Rahmen einer pulmonalen Fibrose sind. Thrombin ist in der Lage, den protease-activated receptor-1 (PAR-1) zu aktivieren, über welche die meisten zellulären Antworten vermittelt werden, und einen Myofibroblasten-artigen Phänotyp in normalen Lungenfibroblasten zu induzieren, der letztendlich dem Phänotyp von Lungen-Myofibroblasten bei Sklerodermie ähnelt. Die PAR-1 Expression ist bei Sklerodermie-Patienten mit Lungenfibrose deutlich erhöht. Die vorliegende Studie untersuchte den Einfluss von Dabigatran, einem selektiven Thrombin-Inhibitor, auf die Signaltransduktion in humanen Lungenfibroblasten nach Induktion durch Thrombin und PAR-1.

Methoden: Mittels eines Quick Cell Proliferation Assay wurde die Proliferation von Lungenfibroblasten untersucht. Die Expression und Organisation von α -smooth

muscle actin (α -SMA) wurde durch Immunfluoreszenz und Immunblot analysiert. Die kontraktile Fähigkeit von Lungenfibroblasten wurde mittels eines Kollagen-Gelkontraktionsassays gemessen. Die Expression von connective tissue growth factor (CTGF) und Typ I-Kollagen wurde im Western Blot untersucht.

Ergebnisse: Dabigatran inhibierte in Konzentrationen von 50 bis 1000 ng/ml die Thrombin-induzierte Zellproliferation dosisabhängig, weiterhin die α -SMA Expression und -Organisation sowie die Produktion von Kollagen und CTGF in normalen Lungenfibroblasten. Zudem produzierten Sklerodermie-Lungenfibroblasten 6-mal weniger α -SMA, 3-mal weniger CTGF und 2-mal weniger Typ I-Kollagen nach Behandlung mit Dabigatran, ein Effekt, der insbesondere nach längerer Inkubationszeit (>72h) auftrat.

Schlussfolgerung: Dabigatran hemmt pro-fibrotische Eigenschaften in Lungenfibroblasten und könnte so anti-fibrotisches Potential zur Behandlung von Erkrankungen wie Sklerodermie oder idiopathischer Lungenfibrose entfalten, welches deshalb im Rahmen von Studien untersucht werden sollte.

Kommentar

Thrombin aktiviert verschiedene Zelltypen und induziert die Sekretion profibrotischer sowie angiogener Faktoren, welche wiederum zur Entwicklung und Voranschreiten einer pulmonalen Fibrosierung bei Sklerodermie beitragen können. Deshalb könnte eine Thrombin-Inhibition hier und bei anderen fibrosierenden Erkrankungen möglicherweise günstige Effekte haben, zumal bei Sklerodermie auch im Rahmen der Vasculopathie die Aktivierung der Koagulationskaskade eine wichtige Rolle zu spielen scheint. Bei Patienten mit idiopathischer Lungenfibrose hat in dieser Hinsicht eine Antikoagulation mit Warfarin oder Heparin einen günstigen Effekt auf das Überleben gezeigt. Die beschriebenen Dabigatran-Effekte im Rahmen der vorgestellten Studie wurden dabei in Konzentrationen nachgewiesen, die klinisch relevanten Konzentrationen entsprechen. Dabigatran als oral applizierbarer Thrombin-Inhibitor zeigte sich in klinischen Studien bereits als wirksam bei der Prävention thromboembolischer Ereignisse nach orthopädischen Operationen und wurde ohne erhöhte Rate an Nebenwirkungen toleriert. Für fibrosierende Erkrankungen wie die Sklerodermie fehlen bislang überzeugende therapeutische Optionen; in den letzten Jahren wurden aus der Pathogenese der Erkrankung zwar interessante Ansatzpunkte abgeleitet, z.B. mit Imatinib, klinisch fehlen jedoch noch überzeugende Daten zu deren Wirksamkeit. Somit könnte in dieser Hinsicht in der

Thrombin-Inhibition ein ebenfalls aus der Pathogenese der Erkrankung abgeleiteter interessanter neuer Ansatzpunkt stecken, für dessen klinische Relevanz jedoch entscheidender Weise klinische Studien erst noch auf den Weg gebracht werden müssen.

PD Dr. Jörg Schedel, Oberarzt
Med. Klinik I, Klinikum Weiden

Ann Rheum Dis 69: 400–8, 2010

Lymphoma in patients treated with anti-TNF: results of the 3-year prospective French RATIO registry

Lymphome bei Patienten unter TNF-alpha-inhibitorischer Therapie: 3-Jahres-Ergebnisse des prospektiven französischen RATIO-Registers

X. Mariette, F. Tubach, H. Bagheri et al.

Zusammenfassung

Ziel: Beschreibung von Lymphomfällen, die mit TNF-alpha-inhibitorischer Therapie assoziiert auftraten, Identifikation von Risikofaktoren, Abschätzung der Inzidenz und Vergleich des Lymphomrisikos verschiedener TNF-alpha-Inhibitoren.

Methoden: Ein nationales prospektives Register wurde geschaffen (Research Axed on Tolerance of biOtherapies; RATIO), um alle Lymphomfälle bei französischen Patienten zu erfassen, die egal in welcher Indikation zwischen 2004 und 2006 TNF-alpha-inhibitorische Therapie erhielten. Es wurde zum einen eine Fall-Kontroll-Studie durchgeführt mit jeweils zwei Kontrollpatienten unter TNF-alpha-inhibitorischer Therapie pro Lymphomfall und zum anderen eine Lymphominzidenz-Studie mit der französischen Bevölkerung als Vergleichspopulation.

Ergebnisse: 38 Lymphomfälle, 31 Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) (26 B-Zell-NHL und 5 T-Zell-NHL), 5 Hodgkin-Lymphome (HL) und 2 Hodgkin-ähnliche Lymphome wurden erfasst. Epstein-Barr-Virus wurde bei beiden Hodgkin-ähnlichen Lymphomen, bei 3 von 5 HL und bei einem NHL nachgewiesen. Patienten unter Adalimumab und Infliximab wiesen ein höheres Risiko auf als Patienten unter Etanercept: standardisiertes Inzidenzrisiko (SIR) 4,1 (2,3–7,1) und 3,6 (2,3–5,6) versus 0,9 (0,4–1,8). Die Therapie mit Adalimumab oder Infliximab versus Etanercept stellte einen unabhängigen Risikofaktor für Lymphome in der Fall-Kontroll-Studie dar: Relatives Risiko 4,7 (1,3–17,7) beziehungsweise 4,1

(1,4–12,5). Die geschlechts- und altersadaptierte Inzidenzrate für Lymphome betrug 42,1 pro 100.000 Patientenjahre. Die SIR betrug 2,4 (95% Konfidenzintervall 1,7–3,2).

Schlussfolgerung: Das zwei- bis dreifach erhöhte Lymphomrisiko von Patienten unter TNF-alpha-inhibitorischer Therapie entspricht in etwa dem, was für diese Patienten mit schweren inflammatorischen Erkrankungen zu erwarten wäre. Einige Lymphome könnten auftreten, die mit Immunsuppression assoziiert sind, und das Lymphomrisiko ist höher unter Therapie mit monoklonalen Antikörpern als unter Therapie mit löslichem Rezeptor.

Kommentar

Bei schweren systemischen Autoimmunerkrankungen wie dem Morbus Sjögren, dem systemischen Lupus erythematosus und der rheumatoiden Arthritis (RA) wurde ein erhöhtes Lymphomrisiko beschrieben. Patienten mit RA zum Beispiel haben in etwa ein doppeltes Risiko für ein NHL und dreifaches Risiko für ein HL. Als Hauptrisikofaktor für ein Lymphom werden die Schwere und die Dauer der Entzündungsaktivität angeschuldete.

Bei jeglicher immunsuppressiver Therapie dieser Erkrankungen stellt sich die Frage, was schwerer wiegt: die Senkung des Lymphomrisikos durch eine bessere Kontrolle der Entzündungsaktivität oder die Erhöhung des Lymphomrisikos, indem die Kapazität des Immunsystems, Lymphomzellen zu erkennen und zu vernichten, unterdrückt wird.

In den Metaanalysen der randomisierten Studien zur Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren ergab sich bezüglich Lymphomen folgendes Bild (Bongartz et al., JAMA 2006):

- Infliximab, Adalimumab (3.493 Patientenjahre): 10 versus 0
- Etanercept (2.484 Patientenjahre): 2 versus 0

Nach den alarmierenden Fällen von hepato-splenischen T-Zell-Lymphomen bei M. Crohn-Patienten unter TNF-alpha-inhibitorischer Therapie in Kombination mit Azathioprin, fanden weitere Kohortenstudien kein erhöhtes Lymphomrisiko für Patienten unter TNF-alpha-Inhibitoren. Allerdings waren die teilweise großen Fallzahlen dieser Studien zu gering, um Unterschiede des Lymphomrisikos bei verschiedenen Wirkstoffen zu detektieren.

Die französische Arbeitsgruppe führt nun 57.711 Patientenjahre in der Inzidenzstudie an, um diese Frage weiter zu beleuchten. Es handelt sich um die erste prospektive nationale Studie zur Erfassung von Lymphomfällen. Weiterhin ist das statistische Design

so geschickt gewählt, dass es schwer fallen wird, in Zukunft Studien mit größerer Aussagekraft zu diesem Thema zu erhalten.

Beruhigend wirkt das Ergebnis, dass das Lymphomrisiko unter TNF-alpha-inhibitorischer Therapie das erwartete Lymphomrisiko von Patienten mit schweren inflammatorischen Erkrankungen zumindest nicht statistisch erfassbar übersteigt.

Interessanterweise bestand ein signifikanter Risikounterschied zwischen Patienten, die mit Etanercept bzw. mit den monoklonalen Antikörpern Adalimumab und Infliximab behandelt wurden, zugunsten von Etanercept. Diese Differenz wurde sowohl in der Fall-Kontrolluntersuchung als auch in der Inzidenzstudie gefunden und ist – wie die Autoren in der Diskussion plausibel darlegen – eher nicht durch Unterschiede in der Schwere der Erkrankung zu erklären. Die Patientengruppe, die monoklonale Antikörper erhielt, wies anscheinend keine höhere Entzündungsaktivität auf, was die erhöhte Lymphomrate erklären könnte.

Es traten auch Lymphomentitäten auf, die mit Immunsuppression assoziiert sind: 6 EBV-assoziierte Fälle und ein MALT-Lymphom des Hypopharynx, das nach Absetzen der TNF-Therapie eine Spontanremission zeigte. Wahrscheinlich hemmen also TNF-alpha-Inhibitoren die Lymphomkontrolle durch das Immunsystem. Dieser Effekt fällt zumindest nicht so sehr ins Gewicht, dass er in großen Kohorten statistisch messbar wäre.

So stellen diese Ergebnisse ein weiteres Argument in der differentialtherapeutischen Überlegung bei Patienten dar, bei denen die Indikation für eine TNF-alpha-Inhibitor-Therapie besteht. Für Etanercept würden dabei Argumente in Bezug auf die Sicherheit sprechen: die kürzere Halbwertszeit beim Auswaschen, falls Komplikationen auftreten, und das anscheinend geringere Lymphomrisiko. Die monoklonalen Antikörper dagegen scheinen bei bestimmten entzündlichen Manifestationen, namentlich bei Darmbefall und Uveitis, überlegen zu sein.

Die mittlere Latenz zwischen Beginn der Therapie und Auftreten des Lymphoms fiel mit 23,6 Monaten relativ lang aus im Gegensatz zu schweren Infektionen, die als Komplikation in einer relativ frühen Phase der Therapie auftreten. So muss man auch nach mehrjähriger Therapie mit TNF-alpha-Inhibitoren bei neuen entzündlichen Symptomen an die Möglichkeit eines Lymphoms denken.

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

Ann Rheum Dis 68: 1708–14, 2009

The 6-month safety and efficacy of abatacept in patients with rheumatoid arthritis who underwent a washout after anti-tumour necrosis factor therapy or were directly switched to abatacept: the ARRIVE trial

Vergleich von Sicherheit und Wirksamkeit einer 6-monatigen Abatacept-Therapie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis, nach Versagen einer TNF α -Blockade nach einer Auswaschphase bzw. die im Anschluss auf Abatacept eingestellt wurden

M. Schiff et al.

Zusammenfassung

Ziel: Die Einschätzung von Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Abatacept (einem selektiven T-Zell-Co-Stimulationsmodulator) bei RA-Patienten mit vorausgegangenem Versagen einer Anti-TNF α -Therapie.

Methoden: Aktive (d.h. DAS 28 [CRP] >5,1) RA-Patienten wurden in einer internationalen, multizentrischen Phase-IIIb-Studie in einem „open label“-Setting mit Abatacept behandelt, nachdem bei ihnen im Vorfeld nur ein unzureichendes Ansprechen (inadequate response) durch die Gabe von TNF α -Antagonisten erreicht werden konnte. In diesem Zusammenhang wurden zwei Gruppen gebildet: Patienten, bei denen man eine „Auswaschphase“ von 2 Monaten für sinnvoll hielt, versus Patienten, bei denen umgehend der oder die (bis zu drei verschiedene) TNF α -Blocker durch Abatacept (angedachte Dosierung 10mg/kg KG) ersetzt wurden.

Ergebnisse: 1.046 Patienten wurden behandelt, 449 „verzögert“, 697 umgehend, wobei die demografischen Daten (Alter, Geschlecht, Rasse, Co-Medikation, Zahl der druckempfindlichen bzw. geschwollenen Gelenke, Visual Analogue Scala-Score, DAS28, CRP, HAQ-DI etc.) weitestgehend übereinstimmend waren. Dabei fanden sich folgende Relationen im Vergleich beider Gruppen: Unerwünschte Ereignisse (UEs): 78,0% vs. 79,2%, schwere UEs: 11,1% vs. 9,9%. Es wurden dabei keine opportunistischen Infektionen gesehen.

Nach 6 Monaten wurden im Vergleich „Auswaschgruppe“ vs. „umgehend behandelte“ Gruppe folgende klinisch bedeutsame Remissionen erfasst: Verbesserung im DAS 28 (CRP) um =1,2 Einheiten: 59,5% vs. 53,6%; niedrige Entzündungsaktivität: 22,5% vs. 22,3%; DAS 28-definierte Remission: 12,0% vs. 13,2%. Es fanden sich 4 Fälle von Malignomen (2 Fälle von Mamma-Karzinom (CA), ein Adeno-CA der Lunge, ein Urothel-CA) in der „verzögerten“ Gruppe.

Schlussfolgerung: Abatacept zeigte sich sicher in der Anwendung, insgesamt gut verträglich und weist eine signifikante Wirksamkeit nach 6-monatiger Anwendung bei RA-Patienten mit „inadequate response“ bezüglich TNF α -Blockade auf. Dabei waren die jeweiligen Resultate zwischen der Gruppe mit dem behutsameren Vorgehen (2-monatige „Auswaschphase“) und der Gruppe mit der zügigen (umgehenden) Anwendung vergleichbar.

In der Diskussion gehen die Autoren auf zwei wichtige Limitierungen der Studie ein: 1. Ein zu kurzer Zeitraum bezüglich der Beobachtung von Malignomen. 2. Die Tatsache, dass es sich **nicht** um eine kontrollierte, randomisierte Studie handelt, was beinhaltet, dass im Rahmen der obigen Studie allein die ärztliche Einschätzung maßgeblich bezüglich des Vorgehens war und somit hierin eine wichtige statistische Verzerrung (Bias) begründet ist.

Kommentar

Abatacept stellt zweifellos eine Bereicherung des medikamentösen Sortiments dar, das dem Rheumatologen zur Verfügung steht. Es wird im Allgemeinen gut vertragen, muss eher selten nebenwirkungsbedingt abgesetzt werden. Aufgrund seiner protektiven Wirkung, insbesondere in Hinblick auf die Vermeidung ossärer Destruktionen, ist es zudem eine besonders wertvolle Waffe bei der Therapie der RA. Eine Zulassung für bestimmte Formen der juvenilen idiopathischen Arthritis wird angestrebt.

Die obige Studie konnte – wenngleich nicht im strengen Rahmen einer kontrollierten, randomisierten Studie (die es wohl auch nicht geben wird) – hinreichend gut die Sicherheit der zeitnahen Medikamentenumstellung aufzeigen. Aus hauseigener Erfahrung ist in der Regel der Switch auf Abatacept innerhalb von 2 bis 4 Wochen komplikationslos möglich, wobei es natürlich immer eine Einzelfallentscheidung ist und die Gesamtkonstellation (Vorerkrankungen, Allgemeinzustand, Alter, Infektlage etc.) ausschlaggebend bleiben wird.

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

Ankündigung

Das 15. Jahressymposium des Rheumazentrums Württemberg zum Thema „**Sicherheitsaspekte bei der medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis**“ wird am Samstag, 23. Oktober 2010 im CRONA-Klinikum, Tübingen stattfinden.

Mitgliedsanträge nehmen entgegen:

CA Dr. med. R. Maleitzke
Abt. Innere Medizin/Rheumatologie, Federseeklinik
88422 Bad Buchau
Tel. 0 75 82/8 00-16 14
Fax 0 75 82/8 00-19 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

IMPRESSUM

Herausgeber:

Rheumazentrum Württemberg

Redaktion und wissenschaftliche Bearbeitung:

Doz. Dr. Ilhan Günaydin

Anzeigen:

Tel.: 0 70 71-2 98-76 95 oder 2 98-40 95

Fax: 0 70 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.: 0 70 71-2 98-76 95 oder 2 98-40 95

Fax: 0 70 71-29 27 63

website: www.rheumaforum.de

e-mail: ilhan.guenaydin@med.uni-tuebingen.de

Rheuma Forum erscheint vierteljährlich.

Der Bezugspreis ist im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Nachdruck und elektronische Verwendung – auch aus-
zugsweise – 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.

Einladung

15. Jahrestagung des Rheumazentrums Württemberg

23.10.2010 CRONA Kliniken – Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen
Großer Hörsaal (Ebene B04, Raum 210)

Sicherheitsaspekte bei der medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis

- 9:30 Uhr **Grußworte und Eröffnung**
Prof. Dr. Kötter, Dr. Maleitzke
Rheumazentrum Württemberg
- 9:45 Uhr **Ein Update über die Sicherheitsaspekte der NSAR-Therapie**
Prof. Dr. Mörike, Tübingen
- 10:15 Uhr **Zum Sicherheitsprofil der Steroide**
Dr. Lipp, Tübingen
- 10:45 Uhr **Aktuelle Sicherheitsdaten zur DMARD-Therapie**
N. N.
- 11:15 Uhr – Pause –
- 11:45 Uhr **Update zur Sicherheit von Biologika in der Rheumatologie**
Prof. Dr. Zink, Berlin
- 12:15 Uhr **Wie sicher sind die neuen Medikamente?**
Prof. Dr. Müller-Ladner, Bad Nauheim/Gießen
- 12:45 Uhr **Podiumsdiskussion/Schlussworte**
Ende des Symposiums

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

Kontakt: Doz. Dr. I. Günaydin
Rheumaambulanz
Med. Klinik und Poliklinik II
D-72076 Tübingen
Tel. 0 70 71/2 98 - 40 95
Fax 0 70 71/29 27 63
e-mail: ilhan.guenaydin@med.uni-tuebingen.de

Ausschreibungstext

des
Hartwig-Mathies-Preises
des
Vereins Ambulante Therapie
(VAT)

Der Verein Ambulante Therapie (VAT) schreibt zweijährlich einen Preis in Höhe von € 5.000,00 für die beste Arbeit auf dem Gebiet der ambulanten Therapie aus. Gesichtspunkte der Arbeiten sollen Vorzüge, Organisation, Methodik, Qualität und Möglichkeiten im Vergleich zur stationären oder auch unterlassenen Therapie betreffen und als solche besonders bewertet werden. Der Preis ist offen für alle medizinisch und organisatorisch tätigen Personenkreise in einer ambulant tätigen Einrichtung.

Die Arbeiten sind bis zum 30. September 2010

beim Vorsitzenden des Kuratoriums

Herrn Dr. med. Alfred A. J. Gruber

Rheuma Therapie Zentrum (RTZ) Nürnberg

Schweinauer Hauptstraße 12

90441 Nürnberg

Telefon (09 11) 96 61 70

Telefax (09 11) 9 66 17 35

E-Mail: Alfred.Gruber@RTZ-Nuernberg.de

in dreifacher Ausfertigung einzureichen. Die Arbeiten können in deutscher und englischer Sprache abgefasst sein. Englischsprachige Arbeiten ist eine aussagekräftige Zusammenfassung in deutscher Sprache beizufügen.

Der Umfang der Arbeiten sollte 20 DIN A4-Seiten, einschließlich etwaiger Abbildungen, nicht überschreiten. Es sind Originalarbeiten erwünscht, jedoch können auch bereits veröffentlichte Arbeiten eingereicht werden, sofern sie nicht anderweitig mit einem wissenschaftlichen Preis ausgezeichnet wurden. Die Arbeiten sollten möglichst aktuell das Gebiet der ambulanten Therapie betreffen.

Der Preis wird im Rahmen des 18. Rheuma-Winter-Symposiums des Vereins Ambulante Therapie und des Rheuma-Therapie-Zentrums Nürnberg im Jahre 2011 verliehen.

INTERNATIONAL

16.–19. Juni 2010

EULAR 2010 –
Annual European Congress of Rheumatology
Rom, ITALIEN

Tel. +41 44 716 30 30
Fax +41 44 716 30 39
e-mail: secretariat@eular.org
website: www.eular.org

Weitere EULAR-Kongresse

25.–28. Mai 2011

EULAR 2011
London, Vereinigtes Königreich

8.–10. Juli 2010

14th International Conference on Behçet's Disease (ICBD)
& the 6th Patients's Convention
Queen Mary University Conference Center at Mile End
London E1, Vereinigtes Königreich

website: www.icbd2010.com

6.–11. November 2010

74nd American College of Rheumatology AGM
Atlanta, USA

e-mail: acr@rheumatology.org
website: www.rheumatology.org

REGIONAL

23. Oktober 2010

Großer Hörsaal des CRONA-Klinikums, Tübingen

15. Jahressymposium Rheumazentrum Württemberg
Thema: „Sicherheitsaspekte bei der medikamentösen
Therapie der rheumatoiden Arthritis“

Wissenschaftliche Leitung und Organisation:

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

Tel. 0 70 71 / 29 8 40 95
Fax 0 70 71 / 29 27 63
Email: ilhan.guenaydin@med.uni-tuebingen.de