

Rheuma Forum

Herausgegeben vom RHEUMAZENTRUM WÜRTTEMBERG

EDITORIAL

Quo vadis Rheumatologie in Deutschland – nicht nur, aber auch in eigener Sache

Liebe Leserinnen und Leser des Rheumaforums,

vielleicht ist Ihnen aufgefallen, dass das Rheumaforum dieses Jahr nicht, wie seit nunmehr elf Jahren üblich, 4 × im Jahr erschienen ist, sondern dass die Juli-Ausgabe fehlte. Wir haben – sozusagen als „Ersatz“ – in der aktuellen Ausgabe diejenige vom Juli und die vom Oktober/November zusammengefasst. Die aktuelle Ausgabe ist somit dicker als sonst und berücksichtigt Artikel, die zwischen Mai und Oktober 2010 erschienen sind. Wie immer, haben wir diverse Zeitschriften für Sie gescreent (insgesamt 20) und die Arbeiten, die uns subjektiv am interessantesten erschienen, ausgewählt, zusammengefasst und kommentiert. In diesem Jahr hat sich in der rheumatologischen Forschung wieder sehr viel getan, was in den vorliegenden übersetzten Arbeiten Ausdruck findet. Viele spannende Dinge werden in den kommenden Jahren folgen, neben neuen Zytokinantagonisten auch die sogenannten „small molecules“, um nur einiges zu nennen, und auch in der immunologischen und osteologischen Forschung bezüglich der Pathogenese der entzündlich-rheumatischen Systemerkrankungen und degenerativen Gelenkerkrankungen tut sich rasant viel. In vielen Fällen sind deutsche Rheumatologen und Forscher maßgeblich beteiligt, zum Beispiel bei den Spondyloarthritiden die Arbeitsgruppen in Berlin und Herne, in der T-Zell Immunologie die Kollegen in München, in Pathogenese und Therapie der Psoriasis-Arthritis die AG in Frankfurt, bezüglich der Vaskulitiden die AG in Lübeck/Bad-Bramstedt, die Osteologie in Erlangen. Für den SLE die Arbeitsgruppe in Düsseldorf und in Dresden, und natürlich die weiteren Berliner Arbeitsgruppen, insbesondere das Deutsche Rheumaforschungszentrum, welche die Epidemiologie der RA, aber auch deren Pathogenese und die Bildgebung bearbeiten – um nur einige zu nennen!

Leider drückt sich diese besondere Qualifikation der rheumatologischen Kliniker und Forscher in Deutschland nicht in einer angemessenen Anzahl entsprechender Lehrstühle und/oder Sektionen an den deutschen Universitäten aus – die entsprechenden Zahlen werden ja seit einigen Jahren immer wieder von der inzwischen gegründeten Arbeitsgruppe der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie „Universitäre Rheumatologie“ präsentiert (Keyßer und Burmester, *Z Rheumatol* 2008; 67: 602–608). Ganz im Gegenteil, es verschwinden zunehmend Lehrstühle und Sektionen, und universitäre Abteilungen nicht-rheumatologischer Prägung (zumeist Hämatologien oder Nephrologien) „halten“ sich ihren (im optimalen Falle mehrere) Rheumatologen. Die daraus oft resultierende fehlende Personal- und Budgetverantwortung und Unsicherheiten bezüglich der personellen und finanziellen Ausstattung behindern sowohl die klinische, als auch die experimentelle Arbeit der betroffenen Kolleginnen und Kollegen. In den meisten Fällen stehen der Rheumatologie keine eigenen Betten bzw. Bettenkontingente zur Verfügung, um die Belegung einzelner Betten mit rheumatologischen Patienten muss mit den Abteilungsverantwortlichen in jedem Einzelfall gerungen werden, und oft liegen die Patienten dann in anderen Abteilungen und müssen konsiliarisch betreut werden, was für die Qualität der Versorgung in den meisten Fällen abträglich ist. →

INHALT

▪ Aktuelles aus der Fachliteratur	4
▪ Kolloquium/Kongressbericht	21
▪ Kongresse und Veranstaltungen	18
▪ Impressum	18

Auch im niedergelassenen Bereich gibt es erhebliche Probleme, angefangen mit der Fallzahlbegrenzung und fehlenden Bezahlung erbrachter Leistungen über die ständige Bedrohung durch Regressforderungen bei Verordnung „zu vieler“ Biologika bis hin zu der Problematik der Mangelversorgung mit internistischen Rheumatologen. Um Tübingen herum haben mehrere Praxen die Annahme neuer Patienten gestoppt, da die Kapazität der Kollegen ausgeschöpft war – rheumatische Erkrankungen sind chronisch und begleiten die Patienten und deren Ärzte meist ein Leben lang, so kommt es, dass diese sozusagen in den Fachpraxen „kumulieren“. Leider werden die internistischen Rheumatologen mit allen anderen internistischen Fachärzten bei der Beurteilung der Versorgungsdichte und somit der Möglichkeit, zusätzliche Sitze für internistische Rheumatologen zu schaffen, in einen Topf geworfen. Das führt dazu, dass praktisch nirgendwo – trotz offensichtlichem Mangel an Fachrheumatologen und Wartezeiten für die Patienten von 6 Monaten und länger auf einen Termin – zusätzliche Rheumatologen in die freie Praxis gehen können. Dieses Problem ist – aufgrund völlig unterschiedlicher Ausbildung – auch nicht, wie kürzlich von maßgeblichen orthopädischen Rheumatologen geäußert, durch Verteilung der Arbeit auf letztere zu lösen. Die Differenzialdiagnostik der Systemerkrankungen und die Therapie mit Biologika oder Zytostatika kann sicher nicht durch Fachärzte für Orthopädie/Rheumatologie bewältigt werden, und die degenerativen Gelenkerkrankungen werden ohnehin bereits vielerorts durch die orthopädischen Kollegen versorgt.

Die Arbeitsgemeinschaft kooperativer Rheumazentren in der DGRH hat sich zum Ziel gesetzt, die Versorgung der Patienten zu verbessern. Dies ist sicher insofern gelungen, als sich regional niedergelassene Rheumatologen, Orthopäden, Kliniken (Akut- und Rehabereich) und universitäre Rheumatologien sowie Physiotherapeuten, und Patientenverbände zusammen geschlossen haben, dies auf Websites transparent gemacht wird und in regelmäßigen Fortbildungen für Ärzte und Patienten mündet. Die grundlegenden, oben geschilderten Probleme werden aber leider durch diese Zusammenschlüsse nicht gelöst. Die AG Rheumazentren hat sich gerade eine neue Satzung gegeben, in der – sinnvoller Weise ein Koordinator bzw. eine Koordinatorin eine *conditio qua non* für ein Rheumazentrum in der AG ist. Schließlich muss jemand die eingehenden Anfragen von Patienten und Kollegen bearbeiten, die Fortbildungen organisieren, und – wie im Falle des Rheumazentrums Württemberg – eine Zeitschrift wie das Rheumaforum managen. In unserem konkreten Fall hat der Koordinator als internistischer Rheumatologe auch Patienten gesehen, die von Mitgliedern des Rheumazentrums zugewiesen wurden, was eine erhebliche Verkürzung der Wartezeiten auf den Termin zur Folge hatte.

Leider – und damit schließt sich nun der Kreis meiner Ausführungen – hat Doz. Dr. Ilhan Günaydin uns im

Juni 2010 verlassen und hat den Ruf auf einen Lehrstuhl für Innere Medizin in der Türkei angenommen. Er ist somit einer der vielen hoch qualifizierten Kollegen mit deutscher internistisch-rheumatologischer Ausbildung, die Deutschland den Rücken kehren, da ihnen hier keine entsprechenden Möglichkeiten geboten werden. Im konkreten Fall spielte eine nicht unwesentliche Rolle bei seiner Entscheidung, dass die Finanzierung seiner Koordinatoren-Stelle nicht mehr von allen Beteiligten getragen wurde.

Bereits vor Herrn Dr. Günaydin sind mehrere in Tübingen ausgebildete Kollegen und Kolleginnen in die Schweiz abgewandert.

Wie kann das verhindert werden, kann dieser Prozess überhaupt noch gestoppt werden? Ich fürchte, dass es fast zu spät ist. Wenn wir die internistische Rheumatologie in Deutschland auf ihrem international hohen Niveau halten und die Patientenversorgung optimieren wollen dann ist jetzt eine massive Öffentlichkeitsarbeit gefragt (warum haben rheumatische Erkrankungen keine „Lobby“ wie hämato-onkologische Erkrankungen?), sowie eine politische Einmischung durch entsprechende Gremien der wissenschaftlichen Fachgesellschaft. Immerhin sind rheumatische Erkrankungen extrem häufig, betreffen überwiegend berufstätige Bevölkerungsgruppen und können teilweise mit einer ebenso hohen Mortalität einhergehen, wie maligne Erkrankungen, und sie sind auch ein wesentlicher volkswirtschaftlicher Faktor: nach Angaben des statistischen Bundesamtes kosteten die muskuloskelettalen Erkrankungen 2008 rund 29 Milliarden Euro! Wir brauchen mehr Vielfalt in der universitären Rheumatologie, das heißt vor allem mehr eigenständige Bereiche an mehr Universitäten – wer soll denn Wissenschaft in der Rheumatologie und Lehre (Studentenunterricht!) betreiben, wenn nicht die Universitäten, und diese sind auch ein wesentlicher Pfeiler für die Ausbildung der Fachärzte. Wir brauchen auch mehr niedergelassene internistische Rheumatologen, damit die Patienten schneller und besser versorgt werden können. Diese brauchen wiederum Akutkliniken und Universitätsklinikum, um ihre komplizierten, therapierefraktären Patienten dorthin überweisen zu können. Das Problem ist erkannt, aber noch lange nicht gebannt (siehe hierzu auch das Memorandum der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie: <http://dgrh.de/rheumamemorandum.html>).

Die Lunte brennt von allen Seiten – ein gutes Beispiel dafür ist die Situation im Rheumazentrum Württemberg. Das Rheumaforum zumindest muss sich mangels personeller Ressourcen vorerst verabschieden, ob sich das Rheumazentrum Württemberg nach fünfzehn erfolgreichen Jahren ebenfalls verabschieden muss, wird sich in den nächsten Monaten zeigen. Bis dahin arbeiten wir frei nach dem Motte von J.W. von Goethe: Auch aus Steinen, die einem in den Weg gelegt werden, kann man etwas Schönes bauen!

Prof. Dr. med. Ina Kötter

BMJ 2010; 341: c3691

Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis

Effekt einer Calciumsubstitution auf das Risiko für Myokardinfarkt und kardiovaskuläre Ereignisse: eine Meta-Analyse

M. J. Bolland, A. Avenell, J. A. Baron, G. Gamble, I. R. Reid

Zusammenfassung

Zielsetzung: Die Untersuchung wurde durchgeführt um zu klären, ob eine Calciumsubstitution das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen erhöht.

Studiendesign: Meta-Analyse. Daten aus Med-Line, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (1966–March 2010), Referenz Listen für Meta-Analysen von Calcium-Substitution und zwei klinische Studien-Register.

Studienauswahl: Die Studien waren randomisiert, Placebo kontrolliert mit Calciumgabe von ≥ 500 mg/Tag, mit 100 oder mehr Studienteilnehmern im Alter von ≥ 40 Jahren und Studiendauer von mehr als einem Jahr. Kardiovaskuläre Ereignisse wurden registriert durch Meldung der Patienten, Krankenhausaufenthalte oder Todesfälle.

Ergebnisse: Zum Einschluß waren 15 Studien geeignet. Fünf Studien mit „patient-level“ Daten (8151 Teilnehmer, mittlere Beobachtungszeit 3,6 Jahre) und 11 Studien mit „trial-level“ Daten (11921 Teilnehmer, mittlere Beobachtungszeit 4 Jahre). In den erstgenannten Studien erlitten 143 Patienten, die mit Calcium substituiert wurden, einen Myokardinfarkt; verglichen mit 111 Patienten, die einen Myokardinfarkt erlitten unter Placebothherapie. (Hazard Ratio 1,31, 95% Konfidenzintervall 1,02 bis 1,67, $p=0,035$). Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf cerebrale Insulte (1,20, 0,96 bis 1,5, $p=0,11$) oder auf plötzlichen Tod (1,18, 1,00 bis 1,39, $p=0,057$) oder Todesfälle insgesamt (1,09, 0,96 bis 1,23, $p=0,18$). Die Meta-Analyse der „trial-level“ Daten zeigte ähnliche Ergebnisse: 296 Patienten erlitten einen Myokardinfarkt (166 hiervon erhielten Calcium, 130 Placebo) mit einem erhöhten Vorkommen von Myokardinfarkten bei Patienten mit Calciumsubstitution (zusammengefasstes relatives Risiko 1,27, 95% Konfidenzintervall 1,01 bis 1,59, $p=0,038$).

Fazit: Calciumsubstitution (ohne zusätzliche Gabe von Vitamin D) ist assoziiert mit einem erhöhten Risiko für Myokardinfarkt. Da Calciumgaben weit verbreitet sind, beinhaltet dieses zwar moderat erhöhte Risiko jedoch insgesamt ein stark erhöhtes Vorkommen von kardiovaskulären Erkrankungen in der Bevölkerung. Eine Neueinschätzung der Calciumsubstitution bei der Osteoporosetherapie ist dringend notwendig.

Kommentar

Diese Meta-Analyse untersucht, ob eine Calciumsubstitution das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen erhöht. Es wurden anhand multipler Daten einige Studien ausgewählt, die randomisiert, Placebo kontrolliert mit Calciumgaben von ≥ 500 mg/Tag, mit 100 oder mehr Studienteilnehmern im Alter von ≥ 40 Jahren und Studiendauer von mehr als einem Jahr durchgeführt wurden. Es fand sich ein signifikant erhöhtes Risiko, einen Myokardinfarkt zu erleiden unter Calciumsubstitution im Vergleich zu Placebo (Hazard Ratio 1,31, $p=0,035$). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich im Hinblick auf cerebrale Insulte, plötzlichen Tod oder Todesfälle insgesamt. Zusammenfassend ergibt sich zwar nur ein moderat erhöhtes Risiko. Aufgrund der weit verbreiteten Gabe von Calcium ist jedoch insgesamt von einem stark erhöhten Vorkommen von kardiovaskulären Erkrankungen in der Bevölkerung auszugehen. Calciumgaben haben einen moderaten Effekt auf die Knochendichte und einen marginalen Effekt auf Knochenbrüche, die durch Osteoporose bedingt sind. Insgesamt würde eine Therapie mit Calcium bei 1000 Menschen zu einem zusätzlichen Auftreten von 14 Myokardinfarkten, 10 cerebralen Insulten und 13 Todesfällen führen und 26 Knochenbrüche verhindern. Eine Neubewertung der Calciumsubstitution sollte deshalb dringend erwogen werden.

In der Studie erfolgte jedoch keine Berücksichtigung einer Therapie mit Calcium und Vitamin D, da nicht genügend placebo-kontrollierte, randomisierte Studien existieren. Es finden sich jedoch auch bereits Studien, die kein erhöhtes Risiko für KHK bei Substitution mit Vitamin D und Calcium zeigen.

Zusätzlich ergeben sich methodische Mängel. Es fand sich in einigen untersuchten Studien kein Auftreten eines Myokardinfarktes, so dass die Autoren die Analyse für den Endpunkt Myokardinfarkt nur anhand von 6 Studien (und nicht wie im Abstract behauptet 15 Studien) durchführen konnten. Dies könnte das Gesamtergebnis in Richtung einer Risikoerhöhung für Myokardinfarkt verschoben haben.

Außerdem erfolgten die Studien, die in dieser Meta-Analyse erfasst wurden nicht mit der primären Fragestellung des Auftretens von Myokardinfarkt, Schlaganfällen oder Tod. Der primäre Endpunkt war auf die Osteoporose ausgerichtet. Ferner basierten in einigen Studien die Informationen über kardiovaskuläre Ereignisse auf Fragebögen zum Selbstausfüllen, welches möglicherweise zu Verzerrungen geführt haben könnte.

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärztesellschaft hat deshalb ein Stellungnahme herausge-

geben. Es wird keine Änderung der Prävention und Behandlung der Osteoporose empfohlen, allerdings sollte das Frakturrisiko sowie die Calciumaufnahme über die Nahrung und die Versorgung mit Vitamin D zunächst eingeschätzt werden, um zu entscheiden, ob ein Nutzen der Supplemente zu erwarten ist. Die Deutsche Vereinigung Osteoporose (DVO) empfiehlt in ihren neuen Leitlinien ebenfalls primär eine Vitamin D Substitution zur Osteoporoseprophylaxe, da ausreichend Calcium in der Ernährung enthalten ist.

Dr. med. Annette Igney
Assistenzärztin, Abt. Innere Medizin II, UK Tübingen

Lancet 2010; 376: 173–79

Celecoxib versus omeprazole and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis (CONDOR): a randomised trial

**Die CONDOR-Studie:
Celecoxib versus Diclofenac und
Omeprazol im randomisierten Vergleich
bei Patienten mit Osteoarthritis und
Rheumatoider Arthritis**

F. K. L. Chan et al.

Zusammenfassung

Hintergrund: COX-II selektive Nichtsteroidale Antirheumata (NSAR) und nicht selektive [Anm.: klassische] NSAR, welche mit Protonenpumpeninhibitoren (PPIs) kombiniert werden zeigen ähnliche Ergebnisse in Bezugnahme auf den oberen Gastrointestinaltrakt. Vermutet wird jedoch ein günstigeres Outcome für selektive Cox-II-Hemmer bei Berücksichtigung des gesamten Intestinaltraktes. Ziel der klinischen Studie war es somit das Auftreten unerwünschter gastrointestinaler Ereignisse unter Anwendung von Celecoxib bzw. Diclofenac plus Omeprazol zu vergleichen.

Methoden: Aufgelegt wurde eine randomisierte, doppelt verblindete Studie mit prospektiven Charakter, multinational (196 Zentren) und einer Beobachtungszeit von 6 Monaten. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Osteoarthritis (OA) oder Rheumatoiden Arthritis (RA) sowie fehlendem Helicobacter-pylori-Nachweis, welche entweder älter waren als 60 Jahre oder älter waren als 18 Jahre, dann allerdings mit gesicherter gastrointestinaler Ulkusanamnese. Unter randomisierten Bedingungen erhielten die Patienten im Rahmen einer 1:1 Verteilung täglich entweder 2 × 200mg Celebrex oder 2 × 75mg Diclofenac resinat plus 20mg/d Ome-

prazol. Der primäre Endpunkt wurde festgelegt als Auftreten klinisch signifikanter, unerwünschter Ereignisse sowohl des oberen als auch unteren Gastrointestinaltraktes. Die Erfassung dieser erfolgte nach Meinung eines unabhängigen Expertengremiums. Subsummiert wurden hierunter: Gastroduodenale Blutungen, Hämorrhagien des Dün- und Dickdarms, Perforationen von Magen, Duodenum, Jejunum, Ileum und Colon sowie klinisch signifikante Anämien (Hb-Abfall > 2g/dl oder Hämatokrit-Abfall > 10 Prozentpunkte), welche als Ausdruck einer nachweislichen oder occulten intestinalen Blutung interpretiert wurden. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden ASS-, Marcumar- und „heparinisierte“ Patienten ausgeschlossen.

Resultate: Insgesamt wurden 4484 Patienten randomisiert, von denen 2238 Celecoxib (Celebrex) erhielten, 2246 hingegen mit Diclofenac plus Omeprazol behandelt wurden. 20 COX-II-behandelte Patienten (entsprechend 0,9%) erreichten den primären Endpunkt, während es in der Diclofenac/Omeprazol-Gruppe 81 (entsprechend 3,8%) waren. Es ergab sich somit eine Hazard ratio von 4,4 bei einem CI von 2,6–7,0; p < 0.001.

Schlussfolgerung: Das Risiko für relevante gastrointestinale Nebenwirkungen und Komplikationen ist bei Gebrauch nichtselektiver NSAR trotz PPI-Gabe gegenüber selektiven COX-II-Inhibitoren erhöht. Auf die Erkenntnisse dieser Studie aufbauend sollten zukünftige Therapie-Strategien mit NSAR neu gewichtet werden.

Kommentar

Die vorgestellte Studie (Celecoxib vs. Omeprazole and Diclofenac for at-risk Osteoarthritis and Rheumatoid arthritis patients [Celecoxib vs. Omeprazol und Diclofenac bei Risikopatienten mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis]) suggeriert deutliche Vorteile für den Gebrauch von Celecoxib gegenüber Diclofenac/Omeprazol bei Patienten mit Osteoarthritis oder Rheumatoider Arthritis. Die nähere Betrachtung der erhobenen Daten erscheint jedoch lohnenswert. In beiden Gruppen fanden sich nur 3 Fälle von gastroduodenalen Hämorrhagien und jeweils ein Fall einer Colon-Hämorrhagie. Nachweislich fanden sich keine Hämorrhagien des Dünndarms ebenso keine Fälle einer Perforation (egal auf welcher Höhe).

Die wesentlichen und hier betonten Unterschiede ergaben sich durch die Erfassung von Hb-relevanten Ulzerationen. Hierbei konnten 5 gastroduodenale Ulzerationen der Celecoxib-Gruppe 20 analogen Fällen aus der Diclofenac/Omeprazol-Gruppe gegenübergestellt werden. Den Hauptauschlag gaben jedoch die 53 Fälle von klinisch signifikanter Anämie occulter Genese in der Diclofenac/Ome-

prazol-Gruppe versus 10 in der Celecoxib-Gruppe. Postuliert wurde hierbei das Vorhandensein von occulten Blutungsquellen in Höhe des Dünndarms, welche sich offenbar der endoskopischen Routinediagnostik zu entziehen vermögen. Ulzerationen und Erosionen des unteren Gastrointestinaltraktes konnten nur in drei Fällen (in der Diclofenac/Omeprazol-Gruppe) nachgewiesen werden, wobei einer davon einer Angiodysplasie zuzuschulden war.

Welche Limitierungen in der Aussagekraft der CONDOR-Studie ergeben sich?

Der Stellenwert der occulten Blutung muss kritisch hinterfragt werden, zumal der pathophysiologische Entstehungsmechanismus der postulierten Ulzerationen des Dünndarms noch unverstanden ist, was auch von Seiten der Verfasser eingeräumt wird. Letztendlich bleibt somit auch unklar, ob nicht ein relevanter Anteil dieser postulierten Erosionen und Ulzerationen nicht doch in unteren (und deswegen möglicherweise endoskopisch nicht erfassten) duodenalen Abschnitten zu finden sind, möglicherweise basierend auf einer unzureichenden Alkalisierung des Magensaftes. Hier wäre es sicherlich interessant in Erfahrung zu bringen, ob die Gabe von 40mg Omeprazol ein besseres Ansprechen gezeigt hätte.

Hauptkritikpunkt ist jedoch das Studiendesign, welches fernab jeglicher Praxisrealität entworfen wurde. Zum einen erscheint die Gabe von 150mg Diclofenac resinat täglich in ihrer analgetischen und antiphlogistischen Potenz nur bedingt mit der von 2 x 200mg Celebrex vergleichbar zu sein, andererseits muss an dieser Stelle auch und gerade aus rheumatologischer Sicht folgender Einwand in die Diskussion eingeworfen werden: Ein RA-Patient, der über 6 Monate täglich 150mg Diclofenac einnimmt, muss – nach heutigen Maßstäben – als *inadäquat therapierter* Patient charakterisiert und identifiziert werden und im Weiteren einer modernen antirheumatischen Therapie zugeführt werden.

Was zudem nicht unerwähnt bleiben sollte, ist die Tatsache, dass es sich bei der CONDOR-Studie um eine Hersteller-gesponsorte Studie (Pfizer, Celecoxib) handelt. Ein Teil der Co-Autorenschaft ist bei dem Hersteller direkt angestellt.

Ob sich durch diese – im Lancet veröffentlichte (!) – Studie Änderungen im alltäglichen Verschreibungsmodus ergeben werden, darf bezweifelt werden.

Das Thema der Verträglichkeit von COX-II selektiven NSAR bzw. deren Nebenwirkungen in Bezug auf den unteren Gastrointestinaltrakt bleibt jedoch weiterhin spannend. Gerade bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Arthritiden

stellt sich häufig die Frage, welche Analgetika bzw. Antiphlogistika zur Bedarfsmedikation „erlaubt“ sind. Aus Ermangelung von Alternativen wird diese Patientengruppe zumeist suboptimal mit Paracetamol, Metamizol oder Opioiden versorgt, die eigenhändige NSAR-Einnahme zähneknirschend hingenommen. Hier wäre in der Tat eine „Tauglichkeitsprüfung“ der selektiven COX-II-Inhibitoren hilfreich.

Theodoros Xenitidis
Assistenzarzt, Abt. Innere Medizin II, UK Tübingen

Rheumatology (Oxford). 2010 Jul 29.
[Epub ahead of print]

Proton pump inhibitors interfere with the immunosuppressive potency of mycophenolate mofetil.

Protonenpumpeninhibitoren interferieren mit dem immunsuppressiven Potenzial von Mycophenolat-Mofetil

M. Schaier, C. Scholl, D. Scharpf et al.

Zusammenfassung

Zielsetzung: Mycophenolat-Mofetil (MMF) wird im sauren Milieu des Magens gespalten. Die Absorption kann durch Protonenpumpeninhibitoren (PPI) behindert werden. Sie hemmen die Magensäureproduktion und heben dadurch den PH des Magens an. Da PPI häufig verordnet werden, ist es sinnvoll zu eruieren, ob die gesamte MMF Dosis unter gleichzeitigem Gebrauch von PPI systemisch verfügbar ist.

Methoden: 36 Autoimmunpatienten unter MMF Erhaltungstherapie wurden analysiert. 23 Patienten erhielten eine Co-Medikation mit Pantoprazol, 13 Patienten dagegen keine Therapie mit PPIs oder Antiazida. Um die immunsuppressive Potenz zu beurteilen, wurden die Mycophenolatsäurespiegel und Inosinmonophosphatdehydrogenase (IMPDH) Aktivität aus Plasmaproben vor und zum Zeitpunkt 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10 und 12h nach oraler Administration gemessen.

Ergebnisse: Die mittlere MMF Dosis der ohne PPI behandelten Patienten lag bei 770 (249) mg/24h und bei 771 (291) mg/12h in der mit Pantoprazol behandelten Patienten Gruppe. Die totale Area under the curve (AUC) von MMF zeigte eine 37% Reduktion in der PPI versus die ohne PPI behandelte Patientengruppe (P<0,01). Die Maximale Konzentration korrelierte mit der Inhibition der IMPDH Aktivität, spricht mit der Hemmung der Purin-de-novo-Synthese. Die AUC für die Enzymaktivität war um 42% höher bei den mit PPI behandelten Patienten (P<0,001).

Zusammenfassung: Die Co-Medikation von Pantoprazol mit MMF beeinflusst in signifikanter Weise die Wirkstoffverfügbarkeit und die immunsuppressive Potenz des MMF bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen. Dieses Ergebnis vermag zumindest teilweise die unterschiedlichen Ergebnisse in Studien mit einer MMF Erhaltungstherapie erklären.

Kommentar

MMF wird bei Patienten nach Organ- oder Knochenmarktransplantation und bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen eingesetzt und ersetzt dabei zunehmend Azathioprin als Antimetabolit in der Langzeitimmunsuppression. Studienergebnisse bezüglich der Wirksamkeit von MMF bei Autoimmunerkrankungen sind jedoch nicht eindeutig richtungsweisend. Einige Studien zeigten positive Ergebnisse bei der Behandlung von SLE und Vaskulitiden mit MMF, wohingegen andere Studien vermehrt Rezidive und Krankheitsprogress hierunter suggerieren. Es wurden zahlreiche Interaktionen zwischen MMF und anderen Medikamenten nachgewiesen. Bisher ist die Pharmakinetik und -Dynamik der Interaktion zwischen MMF und PPI nicht untersucht worden. Da MMF im sauren Magenmilieu gespalten wird, geht eine Änderung des gastralen pHs mit einer geringeren Resorption einher. Und da letztlich eine Co-Medikation mit PPIs bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen sehr häufig ist, scheint es sinnvoll die systemisch verfügbare MMF Konzentration unter PPI zu bestimmen. Zu erwähnen sei hier, dass nach einer Erhebung von Ntaios et al. 80% der PPIs nicht nach den geltenden Therapieempfehlungen und mit nur mangelnden Angaben bezüglich der Einnahmedauer verschrieben werden.

Es zeigten sich in dieser Studie eine signifikant reduzierte Konzentration des wirksamen Metaboliten Mycophenolsäure (MPA) und eine signifikant verminderte Inhibition der IMPDH Aktivität in der PPI Gruppe. Zudem waren auch in der PPI Gruppe vermehrte Krankheitsrezidive beobachtet worden.

Diese unterschätzte Interaktion zwischen einer Erhaltungstherapie mit MMF und gleichzeitiger Verordnung von Pantoprazol führt zu einer signifikanten reduzierten Absorption, einer verminderten nachgewiesenen Wirksamkeit und mehr Krankheitsrezidiven. Für weitere klinische Studien und im klinischen Alltag sicherlich ein wichtiger Aspekt.

Marieke Wagner
Assistenzärztin, Abt. Innere Medizin II, UK Tübingen

BMJ 2010; 341: c4444 online first

Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort

Orale Bisphosphonate und das Risiko für Tumoren von Ösophagus, Magen und Colon: eine Fall-Kontroll-Studie aus England innerhalb der medizinischen Grundversorgung

J. Green et al.

Zusammenfassung

Ziel der Studie war die Überprüfung der Hypothese, dass das Risiko für Ösophagus-, nicht aber für Magen- oder Colontumoren unter Therapie mit oralen Bisphosphonaten erhöht ist.

Studiendesign: Fall-Kontroll-Studie einer Kohorte von 6 Millionen Menschen in England aus der medizinischen Grundversorgung mit prospektiv erfassten Informationen über die Einnahme von Bisphosphonaten.

Eingeschlossen wurden Männer und Frauen über 40 Jahren, davon 2954 mit einem Ösophagustumor, 2018 mit einem Magentumor und 10641 mit einem kolorektalen Karzinom, jeweils diagnostiziert zwischen 1995 und 2005; jedem Fall wurden fünf Kontrollpersonen zugeordnet, gematcht in Bezug auf Alter, Geschlecht, Grundversorgung und Beobachtungszeit.

Primärer Zielparameter war das relative Risiko für das Auftreten von invasiven Karzinomen des Ösophagus, des Magens und des Colon. Herausgerechnet wurden: Nikotin- und Alkoholkonsum sowie Body-Mass-Index.

Ergebnis und Zusammenfassung: Das Risiko von Tumoren der Speiseröhre erhöht sich mit 10 oder mehr Verordnungen oraler Bisphosphonate und mit Einnahme über etwa fünf Jahre. In Europa und Nordamerika liegt die Inzidenz innerhalb fünf Jahren für ösophageale Tumoren 1 pro 1000 Einwohner zwischen 60 und 79 Jahren und verdoppelt sich nach Einnahme oraler Bisphosphonate über fünf Jahre. Eine Erhöhung des Risikos für ein bestimmtes Bisphosphonat konnte nicht ermittelt werden. Tumoren des Magens und Colons waren nicht mit der Einnahme von Bisphosphonaten verbunden: das relative Risiko für eine oder mehrere gegenüber keiner Verordnung war 0,87 (0,64–1,19) und 0,87 (0,77–1,00).

Kommentar

Das Ergebnis der Studie stützt sich auf eine Fallzahl von 15613 und insgesamt 77750 Kontrollpersonen sowie eine mittlere Beobachtungszeit von 7,5 Jahren. Die bekannten und genannten Risikofaktoren wurden herausgerechnet. Es wurden jedoch nur die

Verordnungen aufgenommen, über die tatsächliche Einnahme erlaubt die Studie aufgrund des Designs keine Aussage. Nichtsdestotrotz scheint das Risiko für Ösophagustumoren deutlich erhöht. Dies sollte einerseits zu einem vorsichtigen Umgang mit Bisphosphonaten und Vermeidung bei nur geringer Evidenz, andererseits auch zur frühen Einleitung einer Diagnostik bei Beschwerden unter Einnahme von Bisphosphonaten führen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang auch die Aufklärung der Patienten über die korrekte Einnahme.

Florian Riewerts
Assistenzarzt, Abt. Innere Medizin II, UK Tübingen

Arthritis & Rheumatism 2010; 62: 1290–97

Different Response to Rituximab in Tumor Necrosis Factor Blocker-Naive Patients With Active Ankylosing Spondylitis and in Patients in Whom Tumor Necrosis Factor Blockers Have Failed – A Twenty-Four-Week Clinical Trial

Rituximab bei ankylosierender Spondylitis

I.-H. Song, F. Heldmann, M. Rudwaleit, J. Listing, H. Appel, J. Braun und J. Sieper

Zusammenfassung

Studientyp: Phase II

Hintergrund/Ziel: Histologische Untersuchungen zeigen B-Zellinfiltrate im subchondralen Knochenmark der Wirbelsäule von Patienten mit Ankylosierender Spondylitis (AS). Das 50%-ige Ansprechen bezüglich BASDAI bei AS auf eine TNF-Blockade liegt bei 50–60%, so dass therapeutische Alternativen benötigt werden. Ziel war die Untersuchung von Wirksamkeit und Sicherheit des Einsatzes von Rituximab bei Patienten.

Patienten: 20 Patienten mit aktiver AS, die die modifizierten New York Kriterien erfüllt AS. Trotz adäquatem Einsatz von NSAR, BASDAI zu Beginn = 4 und Rückenschmerz-Score = 4 (Frage 2 des BASDAI). 10 Patienten hatten keinen TNF-Blocker zuvor, die anderen 10 hatten nicht ausreichend auf eine TNF-Blockade angesprochen.

Intervention: Rituximab 1000mg i.v. an Tag 0 und +15, die vorbestehende Medikation durfte beibehalten aber ab 4 Wochen vor Baseline nicht verändert werden (Prednisolon, NSAR, MTX ...)

Primärer Endpunkt: ASAS 20%-Ansprechen in Woche 24

Ergebnisse: 75% der Patienten waren männlich, 90% HLA-B27+, Mittleres Alter 39.7 Jahre, mittlere Krankheitsdauer 16.8 Jahre.

In der TNF-Blocker-refraktären Gruppe zeigte sich kein eindeutiges Ansprechen (3 mit ASAS 20, 1 mit ASAS 40, keine Patienten mit BASDAI 50 oder partieller Remission).

Gutes Ansprechen in der TNF-Blocker-naiven Gruppe (50% ASAS20, 40% ASAS40, 30% mit partieller Remission gemäß ASAS Kriterien, 50% mit BASDAI50 Antwort)

Zusammenfassung/Schlussfolgerung: In dieser Pilotstudie zeigte Rituximab einen signifikanten Effekt in der Behandlung der AS bei TNF-Blocker-naiven Patienten. Rituximab zeigte in dieser Studie keine überzeugende Wirksamkeit bei Patienten, die bereits einen TNF-Blocker erhalten haben und darauf nicht gut angesprochen haben. Weitere Studien müssen hierzu folgen.

Kommentar

2000 wurden vielversprechende Ergebnisse einer offenen Studie zur Wirksamkeit von Infliximab bei der AS publiziert. Auch damals war ursprünglich der immunhistochemische Nachweis von TNF α in den Ileosakralgelenken die Rationale für die Durchführung der damaligen Studie. In den folgenden Jahren traten die TNF-Blocker ihren „Siegeszug“ bei der Behandlung der AS an. Leider gibt es viele Patienten, die nicht ausreichend auf eine solche Therapie ansprechen. Im Gegensatz zur Rheumatoiden Arthritis, bei der mittlerweile mehrere therapeutische Optionen nach Versagen eines TNF-Blockers, bzw. des ersten Biologikums existieren, gibt es bei der Ankylosierenden Spondylitis bei Versagen eines TNF-Blockers oder bestehenden Kontraindikationen gegen eine TNF-Blockade bisher keine therapeutische Alternative, deren Wirksamkeit anhand entsprechender Studien belegt ist.

Die vorliegende Studie zeigt, dass das Prinzip der B-Zelldepletion auch bei der AS wirksam sein kann. Es darf jedoch nicht vergessen werden, dass das Ansprechen auf Rituximab nur bei den Patienten signifikant war, die zuvor keine TNF-Blockade erhalten hatten.

Bei den therapierefraktären Patienten lag das Ansprechen nicht jenseits des anzunehmenden Placebo-Effektes.

Kritisch bewertet würde das bedeuten, dass bei den Patienten, die nicht auf einen TNF-Blocker ansprechen, auch der Einsatz von Rituximab nicht wirksam ist.

Also käme Rituximab aufgrund der jetzigen Ergebnisse allenfalls als Alternative zu einer primären TNF-Blockade infrage.

Hierzu reichen die bisherigen Ergebnisse nicht annähernd aus. Es bleibt auch offen, inwieweit Rituxi-

maß sich bei dieser Indikation gegen die zugelassenen TNF-Blocker durchsetzen könnte.

Entscheidend wäre hierbei, was der Vorteil von Rituximab gegenüber einer TNF-Blockade – abgesehen von medikamentenspezifischen Kontraindikationen – sein könnte.

Zur Beurteilung des Stellenwertes von Rituximab bei der AS müssen daher meines Erachtens zwei Fragestellungen untersucht werden:

1. Ob es nicht doch eine Wirksamkeit von Rituximab nach Versagen einer TNF-Blockade gibt (Placebo-kontrolliert)

2. Ein randomisierter head-to-head-Vergleich hinsichtlich Sicherheit, Wirksamkeit (klinisch und radiologisch mittels MRT) von Rituximab mit einem für die AS zugelassenen TNF-Blocker.

Bis zu diesen Fragestellungen Ergebnisse vorliegen, kann der Einsatz von Rituximab außerhalb von Studien bei der AS nicht empfohlen werden.

*Dr. med. Christopher C. Amberger
Bad Neuenahr*

**The New England Journal of Medicine
363: 743–754, 2010**

A Randomized Trial of Tai Chi for Fibromyalgia

*Eine randomisierte Studie zu Thai Chi
beim Fibromyalgiesyndrom*

W. Chenchen, C. H. Schmid et al.

Zusammenfassung

Zielsetzung: Aufgrund der bei Tai Chi bestehenden physischen wie psychischen Komponente erscheint diese Methode besonders für Patienten mit Fibromyalgiesyndrom als Therapieform geeignet zu sein. Ferner konnten im Rahmen einer kleinen, nicht randomisierten Studie positive Effekte von Tai Chi bei diesen Patienten gezeigt werden.

Die Studie (randomisiert und einfach verblindet) untersuchte den psychischen wie physischen Nutzen einer Therapie mit Tai Chi im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Ziel war es, bei der Tai Chi Gruppe eine Schmerzreduktion, eine Verbesserung des Schlafes und eine Verbesserung der psychischen und physischen Situation sowie der Lebensqualität zu zeigen.

Patienten und Methoden: Im Zeitraum von Juli 2007 bis Mai 2009 wurde im Tufts Medical Center in Boston die Studie durchgeführt. Anhand eines Telefoninterviews wurde eine Vorauswahl der Patienten getroffen.

Einschlusskriterien: Mindestalter 21 Jahre, Erfüllen der ACR-FMS Kriterien von 1990 (chronischer Schmerz auf der rechten wie linken Körperhälfte sowie oberhalb und unterhalb der Taille für mindestens 3 Monate, ferner 11 von 18 Tenderpunkten positiv).

Ausschlusskriterien: Tai Chi Training in den vergangenen sechs Monaten, schwere Erkrankungen die die Teilnahme einschränken können, Patienten mit Schilddrüsenerkrankungen, rheumatoider Arthritis, Myositis, Vasculitis, Sjögren Syndrom, septischer Arthritis, SLE, systemischer Sklerose, Frauen mit pos. Schwangerschaftstest oder die eine Schwangerschaft planen, Mini-mental state unter 24 Punkte.

Die bestehende Medikation wurde belassen, während der Studie waren Besuche beim Hausarzt oder Rheumatologen erlaubt.

Die Patienten wurden in die Tai Chi oder Kontrollgruppe randomisiert.

Dabei erfolgte in der Interventionsgruppe 2 × /Woche für je 60min Tai Chi Training durch erfahrenen Tai Chi Lehrer. Ferner wurden die Patienten aufgefordert, zu Hause mindestens 20min täglich Tai Chi zu trainieren.

Die Kontrollgruppe erhielt 2 × /Woche je 60 Minuten Unterricht zu relevanten Themen über das Fibromyalgiesyndrom wie Diagnose, Entspannungstechniken, Diät, Medikamente und Schlafstörungen. Zusätzlich führten die Patienten 20 min Dehnübungen am Ende jeder Stunde durch. Die Patienten sollten zudem zu Hause täglich 20min Dehnübungen durchführen.

Die jeweiligen Interventionen wurden über 12 Wochen durchgeführt, es erfolgte eine Kontrollvisite der Patienten nach 24 Wochen.

66 Patienten mit Fibromyalgiesyndrom wurden randomisiert, je 33 in Interventions- und 33 in die Kontrollgruppe.

Ausgewertet wurden nach 12 Wochen 30 Patienten in der Interventions- und 29 in der Kontrollgruppe.

Der Effekt wurde anhand des FIQ (fibromyalgia impact questionnaire) beurteilt, der vor Beginn der Behandlung sowie wöchentlich im Verlauf erhoben wurde.

Darüber hinaus wurden durch verschiedene Tests eine Reihe weiterer psychischer wie physischer Parameter im Verlauf erhoben und ausgewertet (z.B. VAS zur Schmerzbeurteilung oder physische Belastbarkeit mit 6-Minuten Gehstest). Die Werte wurden nach 24 Wochen bei der Kontrollvisite erneut erhoben.

Verglichen wurden die Werte zu Beginn, nach 12 und 24 Wochen.

Ergebnisse: Nach 12 und 24 Wochen konnte in der Interventionsgruppe eine signifikante Reduktion der Werte des FIQ (–27,8 vs. –9,4) festgestellt werden. Überdies gaben die Patienten in der Interventionsgruppe

eine bessere Schlafqualität, verminderte Depression sowie insgesamt ein besseres Gesamtbefinden nach 12 und auch noch nach 24 Wochen an. Die körperliche Fitness, gemessen mit dem 6 Minuten Gehtest war in der Interventionsgruppe nach 12 Wochen besser als in der Kontrollgruppe. Dieser Effekt war jedoch nach 24 Wochen nicht mehr nachzuweisen.

Schlussfolgerungen: Tai Chi erscheint ergänzend eine hilfreiche Therapieform bei Patienten mit Fibromyalgiesyndrom zu sein.

Kommentar

Die Therapieoptionen und insbesondere die Therapieerfolge sind beim Fibromyalgiesyndrom bekanntermaßen recht klein. Insofern erscheint der vorliegende Artikel eine wertvolle Ergänzung in der Vielzahl an propagierten komplementären Therapiemöglichkeiten darzustellen, insbesondere auch in Hinblick auf die oft frustrierenden und oftmals vom Patienten wegen Nebenwirkungen abgebrochenen medikamentösen Therapieversuche.

Einschränkend muss jedoch festgestellt werden, dass bereits in der Auswahl der Teilnehmer aus meiner Sicht bereits ein „Selection Bias“ vorliegt. Denn es wurden Patienten telefonisch von der untersuchenden Institution angerufen. Nach welchen Auswahlkriterien die Patienten genau angerufen wurden, bleibt unklar. Die Patienten kommen also nicht, etwa wegen eines hohen Leidensdrucks, selbständig zur medizinischen Behandlung. Insofern dürfen diese Daten nur mit Zurückhaltung verallgemeinert werden.

Ferner ist die Studiengröße ist mit insgesamt nur 66 Patienten recht klein und der Interventionszeitraum von 12 Wochen ist für eine chronische Erkrankung, zu der das Fibromyalgiesyndrom ja gehört, recht kurz. Ebenso der Nachbeobachtungszeitraum von 24 Wochen.

Ein weiterer Kritikpunkt ergibt sich bei Betrachtung der Tabelle 1, in der die Patientencharakteristika der Kontroll- und Interventionsgruppe gegenübergestellt werden: Es lässt sich bei nahezu allen untersuchten Parametern ein leichter Vorteil für die Tai Chi Gruppe erkennen, der in seiner Summe möglicherweise doch einen Einfluss auf das Ergebnis gehabt haben kann, insbesondere bei derart kleiner Fallzahl. Überdies wurde in der Gegenüberstellung der Gruppen ein entscheidender Parameter nicht berücksichtigt, nämlich die Unterscheidung ob ein Patient bereits eine Basistherapie (gemäß S3-Leitlinie mit Empfehlungsgrad A ausgewiesene Maßnahmen: Kognitive- verhaltenstherapeutische und operante Schmerztherapie, aerobes Ausdauertraining sowie Amitriptylin) erhält (1). Stattdessen werden eine Reihe

von Medikamentengruppen aufgezählt, Scores erhoben sowie soziologische Parameter verglichen.

Dies ist aufgrund der für diese Therapien belegten hohen Evidenzgrade besonders gravierend.

Zuletzt bestehen aufgrund der Studiendurchführung an nur einem Zentrum und mit nur einem Tai Chi Lehrer weitere Limitationen in der Interpretation der Studieneergebnisse, die auch von den Autoren eingeräumt werden.

Zusammenfassend muss diese Studie und die darin untersuchte Therapieform des Tai Chi mit besonderer Vorsicht interpretiert werden. Aus meiner Sicht stellt folglich die Therapie mit Tai Chi allenfalls einen weiteren Versuch in der Therapie einer sehr schlecht zu kontrollierenden Erkrankung dar. Dies dürfte auch der Grund dafür sein, warum diese Studie mit doch recht kleiner Patientenzahl bei einer insgesamt doch häufigen Erkrankung derartig hochrangig publiziert werden konnte. Für die Erstlinientherapie sollten andere, besser belegte und etablierte Therapieoptionen gewählt werden (1; 2).

Literatur:

1) Interdisziplinäre S3-Leitlinie „Definition, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie des Fibromyalgiesyndroms; Der Schmerz 22, 2008

2) EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome, *Ann Rheum Dis* 67: 536–541, 2008

Dr. med. Gunther Zeh
Assistenzarzt, Abt. Innere Medizin II, UK Tübingen

Ann Rheum Dis 2010; 69: 1636–1642.
doi: 10.1136/ard.2009.117341

Patients with RA in remission on TNF blockers: when and in whom can TNF blocker therapy be stopped?

Patienten mit Rheumatoider Arthritis in Remission unter TNF-Inhibitor-Therapie: Wann und bei wem kann der TNF-Inhibitor abgesetzt werden?

B. Saleem, H. Keen, V. Goeb, R. Parmar, S. Nizam, E. M. A. Hensor, S. M. Churchman, M. Quinn, R. Wakefield, P. G. Conaghan, F. Ponchel, P. Emery

Zusammenfassung

Hintergrund: Eine Kombinationstherapie mit Methotrexat und (MTX) und Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren führt zu einer zunehmenden Rate an Remissionen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA). Es existieren jedoch keine Leitlinien zur Beendigung der Therapie. Marker wären erforderlich, die die Vorhersage erlauben, ob eine Remission auch nach Beendigung einer TNF-Inhibitor-Therapie anhält.

Methoden: Patienten in Remission ($\text{DAS28} < 2,6$) unter Therapie mit einem TNF-Inhibitor und MTX als frühe oder verzögerte Therapie wurden in die Studie aufgenommen. Die Gelenke wurden sonografisch bezüglich Synovialitis in B-Mode und Power-Doppler untersucht. Immunologische Test inklusive einer 6-Farben-Immunphänotypisierung wurden durchgeführt.

Ergebnisse: Von den 47 untersuchten Patienten erhielten 27 eine frühe Therapie und 20 eine verzögerte Therapie mit TNF-Inhibitoren. Zwei Jahre nach Beendigung der TNF-Inhibitor-Therapie war der hauptsächliche Prädiktor für eine anhaltende Remission die Zeit des Therapiebeginns; 59% der Patienten mit früher Therapie waren weiterhin in Remission versus 15% der Patienten mit verzögerter Therapie ($p = 0,003$). Innerhalb der Gruppe mit frühem Therapiebeginn zeigten Sekundäranalysen, dass der einzige klinische Prädiktor für eine anhaltende Remission eine kürzere Symptombdauer vor Therapie war (median 5,5 Monate versus 9 Monate; $p = 0,008$). Kein anderes klinisches Merkmal war mit einer anhaltenden Remission assoziiert. 35% der Patienten hatten eine niedrige Power-Doppler-Aktivität in der Arthrosonografie; allerdings lieferten die Aktivitätsunterschiede keine zusätzliche Aussagekraft. Mehrere immunologische Parameter waren signifikant mit einer anhaltenden Remission assoziiert, so zum Beispiel eine abnorme Subpopulation von T-Zellen und regulatorische T-Zellen. Ähnliche, aber nicht signifikante Tendenzen wurden in der Gruppe mit verzögertem Therapiebeginn beobachtet.

Schlussfolgerung: Bei Patienten in Remission mit geringer Synovialitis im Ultraschall unter Kombinationstherapie mit TNF-Inhibitoren und MTX waren bestimmte immunologische Parameter und eine kurze Symptombdauer vor Therapiebeginn mit einer anhaltenden Remission nach Beendigung der TNF-Inhibitor-Therapie assoziiert.

Kommentar

In den letzten Jahren mehren sich Daten aus Studien, die darauf hinweisen, dass es bei früher Rheumatoider Arthritis möglich sein könnte TNF-Inhibitoren in Remission wieder zu beenden. Gerade bei frühem Einsatz der TNF-Inhibitoren im sogenannten „window of opportunity“ scheint dieses Vorgehen erfolgversprechend.

Die Autoren der vorliegenden Arbeit definieren verzögerte Therapie als Einsatz von TNF-Inhibitoren nach Versagen von 2 konventionellen DMARDs, was der gängigen Praxis und den aktuellen Leitlinien von ACR und EULAR von 2010 entspricht, und behaupten, dass sie die erste Studie liefern, die belegt, dass beim frühem Einsatz einer Kombinationstherapie mit MTX und TNF-Inhibitoren ein Absetzen

von letzteren Medikamenten bei einer Untergruppe möglich ist. Diese Erkenntnis wird aber auch von anderen Studien, nicht zuletzt der BEST-Studie aus den Niederlanden erbracht. Neu ist sicher, dass sich die Autoren darum bemühen, dem behandelnden Arzt prädiktive Marker an die Hand zu geben, die eine Vorhersage erlauben sollen, ob es nach Absetzen bzw. Ausschleichen des TNF-Inhibitors mit einem Rezidiv zu rechnen ist oder nicht.

Im Gegensatz zur frühen RA lässt sich bei langjähriger RA sonografisch selbst in DAS-28-definierter Remission noch eine residuelle Synovialitis nachweisen. Weiterhin lehrt die Erfahrung belegt durch Studien, dass das Absetzen von TNF-Inhibitoren nach langjährigem Verlauf der Erkrankung wenig erfolgversprechend ist.

Die Autoren spekulieren auch, ob immunologische Marker als Prädiktoren geeignet seien. Bekanntermaßen bekommen naive CD4^+ T-Zellen durch Inflammation einen abnormen Phänotyp ($\text{CD3}^+ \text{CD4}^+ \text{CD45RB}^{\text{bright}} \text{CD45RA}^+ \text{CD62L}^-$). Derartige sogenannte „inflammation-related cells“ (IRC) konnten zumindest für Patienten unter Therapie mit konventionellen DMARDs Rezidive der RA voraussagen. In diesem Zusammenhang stellt sich auch eine andere T-Zellpopulation als interessant dar: die regulatorischen T-Zellen, die bei Patienten mit aktiver RA erniedrigt gemessen wurden.

Was die Ultraschalluntersuchungen anbelangt, suggeriert die Kurzzusammenfassung des Artikels einen Vorhersagewert der Methode. Die einzige Signifikanz bestand aber darin, dass erwartetermaßen Patienten mit langjähriger RA eine ausgeprägtere (chronische) Synovialitis im B-Mode haben bei ähnlich niedriger Powerdoppleraktivität. Ein Unterschied bezüglich anhaltender Remission wurde nicht gefunden.

Anders die immunologischen Untersuchungen: Die bekannten Autoantikörper (Rheumafaktor und Anticyclische-citrullinierte-Peptid-Antikörper) hatten in der Vorhersage eines erfolgreichen Absetzens keine Bedeutung. Bei den Patienten mit früher TNF-inhibitorischer Therapie hatten diejenigen eine anhaltende Remission nach Absetzen, die zuvor mehr naive T-Zellen, weniger IRCs und bemerkenswerter Weise weniger regulatorische T-Zellen hatten. Letzterer Befund steht zunächst einmal im Gegensatz zu der bisherigen Erkenntnis, dass wenige regulatorische T-Zellen mit einem hohen Rezidivrisiko vergesellschaftet sind, und sollte erst bestätigt werden. Somit sind auch die immunologischen Parameter als prädiktive Marker zum Einsatz in der Routine noch nicht ausgereift.

Die Gruppe mit verzögerter Therapie konnte mit der Frage nach prädiktiven Markern nicht wirklich statistisch ausgewertet werden, da zu wenige Patienten überhaupt nach Absetzen in Remission blieben.

Die Botschaft die sich vor allem herauskristallisiert, besteht darin, dass TNF-Inhibitoren dann wieder abgesetzt werden können, wenn Sie sehr frühzeitig, also nach kurzer Symptombdauer und als Primärtherapie eingesetzt werden. Die Autoren spekulieren, dass eine intensive Therapie in dieser frühen sensiblen Phase eine irreversible ungünstige Umstellung des Immunsystems verhindern könnte. Andererseits drängt sich das Gefühl auf, dass die günstige Prognose nach Absetzen von früh applizierten TNF-Inhibitoren daran liegen könnte, dass ein gewisser Teil der Patienten einen TNF-Inhibitor in dieser Phase einfach gar nicht benötigt hätte. Es bleibt also weiterhin aus Kosten- und Sicherheitsaspekten heraus eine dringliche Aufgabe von zukünftigen Studien zusätzliche prädiktive Marker zu finden, die sowohl vor Beginn als auch vor Absetzen einer TNF-inhibitorischen Therapie Entscheidungshilfen geben, welcher Patient überhaupt eine frühe TNF-inhibitorische Therapie benötigt, bzw. welcher Patient sie nicht mehr benötigt.

Dr. med. Marc Schmalzing

Abt. Innere Medizin II

und Koordinator des Interdisziplinären Zentrums
für Rheumatologie, Klinische Immunologie
und Autoimmunerkrankungen
am UK Tübingen

Arthritis Rheum 2010; 62: 1265–72

The effect of alcohol on radiographic progression in rheumatoid arthritis

Der Effekt von Alkohol auf die radiologische Progression bei rheumatoider Arthritis

M. J. Nissen et al.

Zusammenfassung

Zielsetzung: Alkohol reduziert das Risiko der Entwicklung einer rheumatoiden Arthritis (RA) und bremst die Entwicklung einer erosiven Arthritis im Tiermodell. Im Rahmen einer grossen prospektiven Kohorten-Studie in der Schweiz wurde untersucht, ob die Rate radiologischer Progression zwischen Alkohol-Trinkern und Nicht-Trinkern unterschiedlich ist.

Methoden: Alle RA-Patienten des Schweizerischen Clinical Quality Management in RA Registers (einer longitudinalen Bevölkerungs-basierten RA-Patienten-Kohorte), von denen es mindestens zwei konsekutive Röntgen-Aufnahmen gab und deren selbst-berichtete Trinkgewohnheiten bekannt waren, wurden in die Studie aufgenommen (März 1996 bis Feb. 2009). Dabei wurden Gelegenheitstrinker von täglichen Trinkern (1× täglich) und von schweren Trinkern (mehrmals täglich) unterschieden. Gelenkerosionen wurden in den 38 Gelenken der Hände und Füße anhand des Ratingen-Scores evaluiert. Die Rate des Erosions-Progression wurde mittels multivariater Regressionsmodelle für longitudinale Verläufe analysiert und für verschiedene Einflussfaktoren (Rheumafaktor, Alter, Geschlecht, Krankheitsdauer, Nikotinabusus, Ausbildungsniveau, DAS28, HAQ, Basistherapie und Corticoideinnahme) korrigiert. Sekundär-Outcome-Parameter war der Verlauf der funktionellen Einschränkung, gemessen mittels des HAQ.

Ergebnisse: Die Studie umfasste 2908 RA-Patienten mit im Median 4 sequentiellen Röntgenaufnahmen und 3.9 Jahren follow-up. 1084 Pat. (37%) gaben an, keinen Alkohol zu trinken, während 1824 Pat. Alkoholkonsum angaben; dabei waren 81,5% Gelegenheitstrinker, 14,9% tägliche Trinker und 3,1% schwere Trinker. Es zeigte sich ein Trend zu einer reduzierten Röntgen-Progression nach 1 Jahr bei Alkohol-Trinkern (0,99% [95%-Konfidenz-Intervall 0,89–1,09] gegenüber Nicht-Trinkern (1,13 [95%-KI 1,01–1,26]). Dabei führte Alkohol-Konsum zu einer J-konfigurierten Dosis-Wirkungs-Kurve, wobei ein günstigerer Effekt bei Gelegenheitstrinkern ($p = 0,01$) und täglichen Trinkern ($p = 0,001$) gegenüber Nicht-Trinkern auftrat, schwere Trinker jedoch eine ausgeprägtere Röntgen-Progression aufwiesen. Interessanterweise führte Alkoholkonsum bei männlichen Trinkern gegenüber männlichen Nicht-Trinkern zu einer geringeren Röntgen-Progression (0,86% [0,70–1,03] vs. 1,35 [1,02–1,67]). 4 Jahre nach Studien-Einschluß betrug die Röntgen-Progression bei schweren Trinkern 3,85%, 3,19% bei Nicht-Trinkern, 3,06% bei täglichen Trinkern und 2,96% bei Gelegenheitstrinkern.

Schlussfolgerung: Die Ergebnisse lassen einen Trend zu einer geringeren Röntgen-Progression insbesondere bei Gelegenheits- und täglichen Alkohol-Trinkern gegenüber Nicht-Trinkern vermuten. Dies trifft insbesondere für das männliche Geschlecht zu.

Kommentar

In dieser groß angelegten Kohorten-Studie zeigte sich ein Trend zu einer geringeren Erosions-Progression bei RA-Patienten mit moderatem Alkoholkonsum, und dies insbesondere bei männlichen Patienten.

ten. In einer kürzlich publizierten Studie an Ratten mit Kollagen-induzierter Arthritis konnte die Entstehung einer erosiven Arthritis nahezu komplett durch Ethanol unterbunden werden. Anti-inflammatorische und anti-erosive Eigenschaften von Ethanol werden durch signifikant erniedrigte Level an Interleukin (IL)-1, TNF- α , NF- κ B, Leukozyten-Migration und die Hochregulation von IL-10 reflektiert. Im Gegensatz hierzu führt eine langfristige Einnahme von niedrigen bis moderaten Alkoholmengen zu einer Reduktion von TNF- α , IL-1, CRP oder NF- κ B-Aktivierung und zu einer Steigerung der anti-inflammatorischen IL-10-Konzentration.

Gründe für den Geschlechtsunterschied könnten darin liegen, dass Frauen mit RA öfters eine höhere Entzündungsaktivität, weniger Remissionen und mehr Erosionen aufweisen; zudem Männer im allgemeinen mehr und regelmässiger Alkohol trinken. In dieser Hinsicht tranken Männer in der vorliegenden Studie doppelt so oft täglich Alkohol wie Frauen (27 vs. 14%), also genau in der Kategorie, in welcher der günstige Effekt von Alkohol auf die Röntgen-Progression am ausgeprägtesten war.

Mehrere mögliche Limitationen der Studie sind:

- Etwa ein Drittel der Pat. im Registers mussten aufgrund fehlender Röntgen-Bilder von der Studienteilnahme ausgeschlossen werden, die dadurch verfälscht werden könnte, daß Alkoholkonsum und eine schwerere radiologische Progression mit fehlenden Rö-Bildern assoziiert sein könnten.
- Die Ergebnisse wurden lediglich in einer Kohorte vornehmlich weißer Schweizer gefunden, und können nicht ohne weiteres auf andere Populationen übertragen werden.
- Der Alkohol-Konsum beruhte auf Selbstauskünften, und könnte so eher zu niedrig angesetzt gewesen sein. Auch das Trink-„Muster“ könnte sich im Lauf der Zeit (Studie) geändert haben.
- Schliesslich könnte Pat. unter potentiell hepatotoxischer Therapie (z.B. NSARs, Methotrexat, usw.) geraten worden sein, weniger Alkohol zu trinken. Hiergegen stehen Studienergebnisse, die besagen, daß ein moderater Alkoholkonsum bei RA-Pat. unter MTX-Therapie nicht in signifikant höheren Transaminasen resultierte.

Als Schlußfolgerung kann festgehalten werden, daß ein moderater Alkoholkonsum offenbar tendentiell zu einer geringeren Erosionsprogression insbesondere bei Männern führte und deshalb die allgemeine Empfehlung, auf Alkohol gänzlich zu verzichten, möglicherweise relativiert werden sollte. Bevor dies jedoch in eine allgemeine Empfehlung mündet,

müss(t)en prospektiv angelegte Studienergebnisse abgewartet werden, und/oder die Art und Weise von Alkoholkonsum und dessen tatsächliche Menge als zusätzliche Einflussfaktoren in Studien mitberücksichtigt werden.

PD Dr. med. Jörg Schedel
Oberarzt, Medizinische Klinik I
Klinikum Weiden/Oberpfalz

N Engl J Med 2010; 363: 221–232

Rituximab versus Cyclophosphamide for ANCA-associated Vasculitis

Rituximab versus Cyclophosphamid bei ANCA-assoziiertes Vasculitis

J. H. Stone, P. A. Merkel, R. Spiera, P. Seo, C. Langford, G. A. Hoffman, C. G. M. Kallenberg, E. W. St. Clair, A. Turkiewicz, N. K. Tchao, L. Weber, L. Ding, L. P. Sejsmundo, K. Mieras, D. Weitzkamp, D. Ikle, V. Seyfert-Margolis, M. Mueller, P. Brunetta, N. B. Allen, F. C. Fervenza, D. Geetha, K. A. Keogh, E. Y. Kissin, P. A. Monach, T. Peikert, C. Stegeman, S. A. Ytterberg, U. Specks.

For the RAVE-ITN Research Group

Zusammenfassung

Einleitung: Zu den ANCA assoziierten Vasculitiden gehören der M. Wegener und die mikroskopische Polyangiitis. Ersterer ist mit c-ANCA, die gegen Proteinase 3 gerichtet sind, assoziiert, zweitere mit pANCA gegen Myeloperoxidase. Als Standardtherapie für die Remissionsinduktion gelten seit 4 Jahrzehnten Glukokortikosteroide (GC) und Cyclophosphamid (CYC). Dieses Regime verwandelte die Prognose von Tod hin zu einer hohen Wahrscheinlichkeit der Krankheitskontrolle. Allerdings erreichen nicht alle Patienten eine Remission mit dieser Medikamentenkombination, und Patienten mit Schüben benötigen wiederholte Behandlungszyklen. Nebenwirkungen von Cyclophosphamid, insbesondere Infertilität, Zytopenien, Infektionen, Blasenblutungen, uns Sekundärmalignome, sowie die Nebenwirkungen längerer höherdosierter GC Gaben bewirken eine hohe therapiebedingte Morbidität. B-Lymphozyten spielen in der Pathogenese der ANCA-assoziierten Vasculitiden eine wesentliche Rolle. Der Prozentsatz aktivierter B-Lymphozyten korreliert mit der Effektivität der Therapie. Rituximab war in verschiedenen Fallserien und unkontrollierten Studien ein vielversprechender therapeutischer Ansatz für die ANCA assoziierten Vasculitiden.

Bei dem RAVE trial handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelblinde nicht-Inferioritäts-Studie zum Vergleich von Rituximab mit dem Standard-

therapieregime zur Remissionsinduktion bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden. Evaluiert wird die Rate an kompletten Remissionen nach 6 Monaten.

Methoden: Eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem M. Wegener oder MPA und einem BVAS/WG > 3. Sowohl Patienten mit Erstdiagnose, als auch mit Rezidiv konnten eingeschlossen werden. Es erfolgte eine 1:1 Randomisierung und Stratifizierung nach ANCA-Subtyp. Die Remissionsinduktionsphase betrug 6 Monate. Patienten in der Rituximab (RTX) Gruppe erhielten Rituximab 375 mg/m² 1× wöchentlich alle 4 Wochen und tgl. Placebo (PBO) CYC oral. Die Kontrollgruppe erhielt Placebo (PBO) Rituximab Infusionen und täglich 2 mg/kg KG CYC oral (dosisadaptiert bei Niereninsuffizienz). Patienten in der Kontrollgruppe, die nach 3–6 Monaten in Remission waren, konnten von CYC auf Azathioprin (AZA) 2 mg/kg KG als Erhaltungstherapie umgestellt werden. Patienten im RTX-Arm in Remission nach 3–6 Monaten erhielten anstelle von PBO-CYC dann AZA. Beide Behandlungsarme erhielten das gleiche GC Regime: 1–3 Pulse i.v. Methylprednisolon a 1000 mg, dann Prednisolon 1 mg/kg KG welches innerhalb von 5 Monaten ausgeschleichen wurde, wenn eine Remission anhielt.

Ergebnisse: Zwischen 3.12.2004 und 30.6.2008 wurden 197 Patienten mit ANCA-assoziierten Vaskulitiden in 9 Zentren eingeschlossen. 99 Patienten erhielten Rituximab, 98 Cyc. Die Behandlungsarme waren bezüglich der Verteilung WG/MPA ausgeglichen, ebens bezüglich Neudiagnosen und Rezidiven, Krankheitsaktivität, vorheriger CYC-Therapie und Kumulativdosen, sowie GC-Dosen innerhalb der letzten 14 Tage.

24% der Patienten hatten eine MPA, 75% einen WG. Bei einem Patienten war die Vasulitis nicht zuordenbar. Ca. 49% der Patienten in beiden Behandlungsarmen hatten eine Neudiagnose. Der mittlere BVAS/WG bei Einschluss lag bei 8,5 in der RTX und bei 8,2 in der CYC-Gruppe. 79% aller Patienten erhielten mindestens drei Infusionen der Studienmedikation. 84 Patienten der RTX-Gruppe (85%) und 81 der Patienten aus der CYC-Gruppe (83%) komplettierten 6 Monate der Behandlung ohne Kriterien für primäres Therapieversagen zu erfüllen, auf eine Therapie nach bestem Wissen des Behandlers umgestellt zu werden oder in den jeweils anderen Behandlungsarm gekreuzt zu werden, bzw. die Teilnahme aus anderen Gründen zu beenden.

Endpunkte: 63 der 99 Patienten in der RTX-Gruppe (64%) erreichten den primären Endpunkt (BVAS/WG 0 und erfolgreiches Ausschleichen der Steroide nach 6 Monaten). In der CYC-Gruppe waren es 52 von 98 (53%). Dieser Unterschied von 11 Prozentpunkten erfüllte das Kriterium der Nicht-Inferiorität ($p < 0,001$). Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen war aber nicht signifikant. 70 der RTX Patienten und 61

der CYC-Patienten erreichten den sekundären Endpunkt (Remission unter weniger oder gleich 10 mg Prednisolon), das entspricht 71% vs. 62%), auch diese Differenz war nicht signifikant.

Der ANCA-Typ, Neuerkrankung, Nierenfunktion, BVAS/WG und Alter hatten keinen Einfluss auf die erhobenen Parameter (logistische Regression). *Allerdings war Rituximab effektiver als CYC, wenn man isoliert die Rezidiv-Patienten betrachtet: 34 von 51 Patienten in der RTX Gruppe (67%) erreichten den primären Endpunkt, versus 21 von 50 (42%) in der CYC-Gruppe ($p = 0,01$). Die Evidenz bezüglich einer besseren Effektivität von RTX bei Rezidiv-Patienten blieb auch nach Adjustierung für ANCA-Typ und Organmanifestation erhalten ($p = 0,03$).*

Verhalten der Nierenbeteiligung: Eine Subgruppe von Patienten hatte mindestens ein renales Major Item zu Beginn (Akanthozyten im Urin, bioptisch gesicherte Glomerulonephritis, oder Anstieg der Serum-Kreatinin Konzentration um mehr als 30%). Es handelte sich um 51 der Patienten in der RTX-Gruppe (52%) und 51 in der CYC-Gruppe (52%). Die basale Nierenfunktion war in der RTX-Gruppe schlechter als in der CYC-Gruppe (53,8 ml/min vs. 68,9 ml/min, $p = 0,04$). Trotzdem stieg die Kreatininclearance in beiden Gruppen parallel an innerhalb der ersten 6 Monate um 11,2 ml in der RTX-Gruppe und 10,5 ml in der CYC-Gruppe. Bezüglich des Erreichens der Endpunkte ergab sich kein signifikanter Unterschied. **Alveoläre Hämorrhagie:** 28 Patienten in der RTX-Gruppe (28%) und 27 in der CYC-Gruppe (28%) hatten eine alveoläre Hämorrhagie. Von diesen erreichten 16 (57%) und 11 (41%) den primären Endpunkt ($p = 0,48$).

Schwere von Schüben: 6 Patienten in der RTX-Gruppe und 10 in der CYC-Gruppe erlitten schwere Schübe. Die Rate schwerer Schübe lag bei 0,011 und 0,018 pro Patientenmonat ($p = 0,30$). Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich limitierter Schübe: 13 Schübe bei 11 Patienten in der RTX-Gruppe und 15 bei 14 in der CYC-Gruppe ($p = 0,81$).

Schaden und Lebensqualität: Die Scores des Vasculitis damage index (VDI) stiegen um 1,3 Punkte in der RTX-Gruppe und um 1,5 Punkte in der CYC-Gruppe ($p = 0,62$). Die Lebensqualität unterschied sich nach 6 Monaten nicht zwischen den Behandlungsgruppen.

Anzahl peripherer Blutlymphozyten: Die Anzahl CD19 positiver Lymphozyten fiel auf unter 10 Zellen pro mm³ nach 2 RTX /PBO Infusionen ab und blieb bei den meisten Patienten über 6 Monate so. In der RTX-Gruppe hatten 94% diesen Depletionsgrad. Von den Patienten ohne komplette B-Zell Depletion erreichten 4/5 den primären Endpunkt. In der CYC-Gruppe fielen die B-Zell-Zahlen ebenfalls ab, aber das Ausmaß und die Rate waren niedriger, als bei RTX.

ANCA-Ansprechen: 47% der RTX-Gruppe und 24% der Kontrollgruppe wurden nach 6 Monaten ANCA negativ ($p=0,004$). Hier ergab sich ein Unterschied zwischen p-ANCA und c-ANCA: 50% der pANCA-Patienten unter RTX wurden ANCA negativ, nur 17% in der CYC-Gruppe. cANCA-Patienten wurden zu 40% vs. 41% ANCA negativ. Die ANCA-Negativität war nicht mit dem Therapieansprechen assoziiert.

Nebenwirkungen: Es gab bezüglich der Nebenwirkungen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Behandlungsgruppen. 14 Patienten in der RTX-Gruppe und 17 in der CYC-Gruppe (14%/17%) hatten NW, die zum Absetzen der Studienmedikation führten. Ausgewählte prädefinierte NW waren (insgesamt 33% vs. 22%, $p=0,01$) in der CYC-Gruppe häufiger, als in der RTX-Gruppe, dies war bedingt durch höhergradige Leukopenien. Es entwickelten sich in der Beobachtungszeit 2 Malignome, 1 in jedem Behandlungsarm. 2 Patienten in der Kontrollgruppe und 1 in der RTX-Gruppe verstarben. Nach weiteren 6 Monaten entwickelten sich 6 Malignome bei 5 zusätzlichen Patienten, von denen 4 initial RTX erhielten und einer CYC. Es handelte sich um ein papilläres SD-Karzinom, ein Uterus-CY, ein Prostata-CA, 2 Colon-CA, ein Blasen-CA und ein Lungen-CA. Unter CYC fand sich ein Prostata-CA und ein Lungen-CA. Unter RTX lag die Malignomrate bei 5% (6 von 124), ohne RTX lag sie bei 1% (einer von 73), $p=0,26$. Mit der Ausnahme der Prostata-CA hatten alle Patienten, die ein Malignom entwickelten, eine Vorgeschichte mit mindestens zwei potenziell karzinogenen Medikamenten (CYC, AZA, MTX).

Diskussion: Ein höherer Prozentsatz von RTX behandelten Patienten erreichte den primären Endpunkt, der Unterschied überstieg die Nicht-Inferioritäts-Grenze um 31%. Eine vorher definierte Subgruppenanalyse ergab, dass Rezidiv-Patienten signifikant besser auf RTX ansprechen, als auf CYC. Für Patienten mit Nierenbeteiligung oder alveolärer Hämorrhagie waren die Ergebnisse in beiden Behandlungsarmen gleich. Die Wahrscheinlichkeit, nach 6 Monaten eine Remission zu erreichen, hängt stark von der Begleitmedikation mit GC ab. Unterschiede im Studiendesign sind dafür verantwortlich, dass die Remissionsraten in der vorliegenden Studie niedriger sind, als in einigen anderen Vaskulitisstudien. Insbesondere wichtig ist, dass in anderen Vaskulitisstudien GC-Gaben über 1 Jahr oder länger erlaubt waren. Ausserdem war in einigen Studien eine Remission definiert, obwohl ein oder mehr minor Items im BVAS noch vorhanden waren, der BVAS also nicht bei 0 lag.

Eigentlich waren in dieser Studie niedrigere NW Raten für RTX als für CYC erwartet worden, das war allerdings nicht der Fall. Ursachen hierfür sind zum Beispiel krankheitsassoziierte Symptome und GC NW, die auch als NW registriert werden, aber auch die kurze Beobach-

tungsdauer, die zu kurz gewesen sein mag, um einige der CYC NW zu beobachten.

Da nur schwere Krankheitsverläufe eingeschlossen wurden, ist eine Aussage zu den limitierten WG-Verläufen nicht möglich, auch die Frage der Retherapie mit RTX wurde nicht adressiert. Erst nach langen Beobachtungsdauern werden sich möglicher Weise Nutzen und Risiken der RTX-Therapie endgültig beurteilen lassen (Minimum 18 Monate).

Offenbar modulieren beide Behandlungsregime die ANCA-Antwort differenziell (PR3 ANCA werden durch RTX besser eliminiert, als durch CYC). Da die ANCA-Antwort nicht mit dem Therapieansprechen assoziiert war, ist es gut möglich, dass die klinischen Effekte von RTX und CYC durch andere Mechanismen als die Immunsuppression bedingt sind.

Schlussfolgerung: RTX und GC ist Standard CYC in der Behandlung schwerer ANCA-assoziiierter Vaskulitiden nicht unterlegen. Bei schwerer rezidivierender ANCA-assoziiierter Vaskulitis ist RTX in der Remissionsinduktion dem CYC möglicher Weise sogar überlegen.

N Engl J Med 2010; 363:211–20

Rituximab versus Cyclophosphamide in ANCA-associated Renal Vasculitis

Rituximab versus Cyclophosphamid bei ANCA-assoziiierter renaler Vaskulitis

R. B. Jones, J. W. Cohen Tervaert, T. Hauser, R. Luqmani, M. D. Morgan, C. A. Peh, C. O. Savage, M. Segelmark, V. Tesar, P. van Paassen, D. Walsh, M. Walsh, K. Westman, D. R. W. Jayne.

For the European Vasculitis Study Group

Zusammenfassung

Einleitung: Bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden kommt eine Nierenbeteiligung bei 70% der Patienten vor, es handelt sich um eine rapid progressive Glomerulonephritis (GN) mit pauci-immuner nekrotisierender, crescentischer GN bei der Biopsie. Das Standardregime mit CYC und GC ist bei 70-90% der Patienten effektiv. Allerdings ist CYC mit Leukopenien, schweren Infektionen, Karzinomen, und Ovarialversagen assoziiert. Die Ein-Jahres Mortalität übersteigt 15%, die häufigsten Todesursachen sind Infektionen und aktive Vaskulitis. CD-20 positive, B-Zell reiche follicelartige Areale, die Gedächtnis-B-Zellen enthalten, welche eine hohe Affinität für PR3 haben, konnten in Wegener-Granulomen nachgewiesen werden. Auch Cyclophosphamid supprimiert die Aktivierung, Proliferation, und Differenzierung autoreaktiver B-Zellen. Anhaltende Remissionen wurden bei

80–90% von Patienten mit refraktären ANCA-assoziierten Vaskulitiden nach RTX berichtet. Dies führte zur Etablierung des hier vorliegenden RITUXVAS-Trial.

Material und Methoden: Offene, parallel-Design Studie mit 2 Behandlungsarmen, 44 Patienten aus 8 Zentren in Europa und Australien. Einschlusskriterium war das Vorhandensein einer neu diagnostizierten ANCA-assoziierten Vaskulitis, ANCA-Positivität und eine Nierenbeteiligung, diagnostiziert anhand einer Biopsie oder eines Urinsedimentes. Die Randomisierung erfolgte anhand eines Alorithmus, der eine Stratifizierung nach Alter, Diagnose, und basaler Nierenfunktion beinhaltet. Eine 3:1 Randomisierung wurde durchgeführt, da mit dem Kontrollregime eine extensive Vorerfahrung bestand.

Vor Einschluss konnten die Patienten eine Plasmaseparation erhalten und ein Maximum von 2g i.v. GC, je nach lokalem Standardvorgehen. Nach der Randomisierung erhielten beide Gruppen das gleiche orale GC Regime (1 mg/kg KG initial, Reduktion auf 5 mg nach 6 Monaten). Die Patienten im RTX Arm erhielten 375mg/m² RTX wöchentlich für 4 aufeinanderfolgende Wochen, und i.v. CYC 15mg/kg KG mit der ersten und dritten RTX-Infusion. Diese Patienten erhielten kein AZA als Erhaltungstherapie. Patienten im RTX-Arm, die innerhalb der ersten 6 Monate progredient waren, erhielten eine dritte Dosis CYC. Die Patienten in der Kontrollgruppe erhielten ein validiertes i.v. CYC-Regime (*Anmerkung: im supplementary appendix ist vermerkt: 2mg/kg KG/Tag oral*) für 3–6 Monate, gefolgt von einer Erhaltungstherapie mit AZA. Eine Weiterbehandlung mit RTX oder CYC war im Falle eines Rezidives erlaubt. Rezidive vor dem Ablauf von 6 Monaten wurden als Therapieversagen gewertet.

Primärer Endpunkt war eine anhaltende Remission, sowie die Rate an NW nach 12 Monaten. Todesfälle und Malignome nach 12 Monaten wurden ebenfalls dokumentiert. Sekundäre Endpunkte waren die Zeit bis zur Remission, BVAS nach 0 und 3 Monaten, GFR, Prednisolondosis, SF-36-Score und VDI-Score.

Ergebnisse: Zwischen Juni 2006 und Juni 2007 wurden 44 Patienten eingeschlossen, 33 im RTX und 11 im CYC-Arm. 6 Patienten in der RTX-Gruppe und 1 in der CYC-Gruppe waren nach 12 Monaten verstorben. Ein weiterer Patient verstarb nach 19 Monaten (Kontrollgruppe). Das mediane Alter bei Studienbeginn war 68 Jahre. Der Gebrauch von Plasmaseparationen war in beiden Gruppen gleich. Zwei Patienten in der RTX Gruppe erhielten eine dritte CYC Gabe, einer wurde als Therapieversager klassifiziert.

Anhaltende Remission (Remission: BVAS 0): 25 von 33 Patienten der RTX-Gruppe erreichten eine anhaltende Remission (76%), und 9 von 11 Patienten in der Kontrollgruppe (82%), $p = 0,68$. 6 Patienten in der RTX-Gruppe und 1 in der Kontrollgruppe verstarben in den ersten

12 Monaten. Von den Überlebenden erreichten 93% der RTX-Patienten und 90% der CYC-Patienten eine anhaltende Remission ($p = 0,80$). 3 Patienten hatten keine anhaltende Remission: 1 im RTX-Arm, dieser erhielt nach 5 Monaten eine RTX-Retherapie mit anschließender Remission, 2 Patienten, einer in jedem Behandlungsarm, hatten ein Rezidiv innerhalb von 6 Monaten, nach anfänglicher Remission. Von den zu Behandlungsbeginn 9 dialysepflichtigen Patienten waren 8 im RTX-Arm, 6 von diesen erreichten eine anhaltende Remission, 5 von diesen wiederum benötigten keine Dialyse mehr, der 1 Patient im CYC-Arm verstarb kurz nach Studieneintritt. Die mediane Zeit bis zur Remission betrug 90 Tage in der RTX-Gruppe und 94 Tage in der CYC-Gruppe ($p = 0,87$).

Nebenwirkungen: Insgesamt traten 31 NW bei 14 von 33 Patienten in der RTX-Gruppe auf (42%) und 12 bei 4 der 11 Patienten der Kontrollgruppe (36%). Die Inzidenzraten für schwere NW lagen bei 1,0 pro Patientenjahr in der RTX-Gruppe und 1,10 pro Patientenjahr in der Kontrollgruppe ($p = 0,77$). 36% der Patienten in der RTX-Gruppe und 27% der Kontrollgruppe erlitten Infektionen. Eine antibiotische Prophylaxe wurde bei 67% der Patienten in der RTX-Gruppe und 73% in der Kontrollgruppe eingesetzt. Es trat bei keinem Patienten eine Pneumocystis jirovecii Pneumonie auf. Es verstarben 18% der RTX-Patienten und 18% der Kontrollpatienten. Gründe waren Infektionen (3 Patienten in der RTX-Gruppe und 1 in der Kontrollgruppe), kardiovaskuläre Erkrankungen (1 Patient in jeder Gruppe), und Komplikationen der terminalen Niereninsuffizienz (2 Patienten in der RTX-Gruppe). Schwere NW waren vor allem bei dialysepflichtigen Patienten häufig, 33% verstarben, 6 (67%) hatten mindestens eine schwere NW.

Sekundäre Zielparame-ter: Laborparameter und Krankheitsaktivität: Bei 82% der Patienten in der RTX-Gruppe trat eine B-Zell-Depletion auf ($< 2 \times 10^6/l$), und hielt bei 75% über 12 Monate an. In der Kontrollgruppe hatten 64% eine B-Zell-Depletion zu irgendeinem Zeitpunkt während der Studie. Die Prednisolondosis betrug bei 96% der RTX-Gruppe und 89% der Kontrollgruppe 5mg nach 9 Monaten. Nach 12 Monaten lag die mediane gewichtsadaptierte Prednisolondosis bei 0,071mg/kg KG in der RTX-Gruppe und bei 0,082mg/kg KG in der Kontrollgruppe, $p = 0,78$.

Eine Remission (BVAS 0 für 2 Monate) trat bei 91% der RTX-Patienten und 91% der CYC-Patienten ein. Der mediane BVAS fiel von 19 auf 0 nach 3 Monaten in der RTX-Gruppe und von 18 auf 0 nach drei Monaten in der Kontrollgruppe.

Die mediane GFR stieg in der RTX-Gruppe von 20ml/min/1,73m² auf 39 nach 12 Monaten, in der Kontrollgruppe von 12 auf 27 nach 12 Monaten, $p = 0,14$.

MPO und PR3 ANCA Färbung in der Nierenbiopsie zeigte in beiden Gruppen eine Reduktion, mit negativem Ergebnis für alle RTX-Patienten und 80% der Kontrollpatienten nach 12 Monaten.

Nach 12 Monaten hatten 15% der RTX-Patienten und 10% der Kontrollpatienten ein Rezidiv ($p = 0,70$).

Lebensqualität und Schaden: Die mediane Veränderung des VDI war in beiden Behandlungsarmen nicht signifikant unterschiedlich, ebenso der SF-36. Die Kontrollgruppe hatte bezüglich der mentalen Komponente des SF-36 ein signifikant besseres Ergebnis als die RTX-Gruppe ($p = 0,04$), dies war aber bedingt durch 2 „Ausreißer“.

Diskussion: Das RTX-basierte Regime war dem Standard-CYC-Regime nicht überlegen. Beide Gruppen hatten hohe Remissionsraten mit hohen NW-Raten. Die Remissionsraten entsprechen denen anderer Studien. Die Studie war nicht verblindet, aber bei der Nierenbeteiligung gibt es objektive Parameter zur Beurteilung des Ansprechens. Ein Einfluss der GC auf das Ergebnis ist unwahrscheinlich, da diese reduziert wurden.

Die Remissionsdauer wurde leider nicht über 12 Monate hinaus beobachtet, in unkontrollierten Studien gab es lang anhaltende Remissionen bei 80–90% der mit RTX behandelten Patienten. RTX erweitert die Möglichkeiten, die kumulative CYC-Dosis zu reduzieren. In dieser Studie hatte das RTX-basierte Regime nicht weniger NW, als das Standard-CYC-Regime.

Höheres Alter und eine niedrigere GFR sind bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis prognostisch ungünstige Faktoren. Die rapid progressive Glomerulonephritis ist bei älteren Patienten am häufigsten. In früheren Studien wurden ältere Patienten ausgeschlossen. In dieser Studie gab es für den Einschluss keine obere Altersgrenze, was den Behandlungsalltag besser widerspiegelt. Die Mortalität war in beiden Behandlungsarmen gleich, und ist mit 18% konsistent mit den Daten anderer Studien bezüglich renaler Beteiligung.

In dieser Studie waren 50% der Todesfälle durch Infektionen bedingt, die meisten traten frühzeitig, innerhalb der ersten 3 Behandlungsmonate auf. Die RTX-Patienten erhielten initial 2 CYC-Gaben, da die Erfahrungen mit einer RTX-Monotherapie zu gering waren. Die eventuellen Vorteile von RTX (geringere NW) können hierdurch maskiert worden sein, und werden sich eventuell erst im längeren Verlauf zeigen (geringere CYC-Kumulativdosen, bessere Remissionsdauer, weniger Rezidive).

Auch ein Teil der CYC-Effekte scheint durch eine B-Zell Depletion vermittelt zu sein. ANCA-Negativität nach Induktionstherapie ist mit einer geringeren Rezidivwahrscheinlichkeit assoziiert.

Die Rate der ANCA-Negativität war in dieser Studie höher als in anderen Studien (wo wurde das gezeigt?),

alle Patienten unter RTX waren nach 6 Monaten ANCA negativ (Anmerkung: das ist im Manuskript nirgends vermerkt, dort steht nur, dass die Nierenbiopsien nach 12 Monaten keine entsprechende Färbung mehr zeigten). Auch andere Mechanismen, zum Beispiel die Störung anderer B-Zellfunktionen, wie die Unterbrechung der Antigenpräsentation und T-Zell Kostimulation können für die Wirkung von RTX verantwortlich sein.

Schlussfolgerung: Ein RTX-basiertes Regime war dem Standard-CYC bei der Behandlung der renalen ANCA-assoziierten Vaskulitis nicht überlegen. Die Remissionsraten waren mit beiden Regimen hoch, eine Reduktion schwerer NW wurde nicht beobachtet. Die Anwendung von RTX erlaubt den Verzicht auf eine immunsuppressive Erhaltungstherapie.

N Engl J Med. 2010; 363: 3

**EDITORIAL
Rituximab in ANCA-associated disease**

Rituximab bei ANCA-assoziierten Erkrankungen

R. J. Falk, C. Jennette

Beide Studien zeigen, dass RTX effektiv für die Remissionsinduktion ist, im Vergleich zu i.v. CYC (RITUXVAS) oder oralem CYC (RAVE).

Allerdings gibt es zwischen beiden Studien einige wichtige Unterschiede:

Im RITUXVAS Trial erhielten auch die RTX-Patienten 2 CYC-Stöße, während im RAVE-Trial die RTX-Patienten kein CYC erhielten. Die GC-Regime waren in beiden Studien vergleichbar. Es ist eine kritische Frage, ob CYC zusammen mit RTX gegeben werden sollte, oder nicht. Im RITUXVAS-Trial wurde eine anhaltende Remission über 12 Monate berichtet, in RAVE wurde überhaupt nur eine 6-monatige Beobachtungsperiode berichtet. Für 5 der 6 Beobachtungsmonate im RAVE Trial stellen GC eine Störgröße dar, da sie noch nicht auf die Erhaltungsdosis reduziert waren. Erst die Langzeitdaten der RAVE-Studie werden die kritische Frage klären können, ob die Remissionsdauer und Anzahl der Rezidive tatsächlich ohne zusätzliches CYC unterschiedlich zu denen mit CYC sind.

Leider wurden entgegen den Erwartungen in beiden Studien mit RTX nicht weniger NW beobachtet, als unter CYC. Dies ist insbesondere für den RAVE-Trial erstaunlich, denn hier wurde im Kontrollarm das wesentlich nebenwirkungsbehaftetere orale CYC eingesetzt. Des Weiteren wurden im RAVE-Trial unerwartet viele Malignome in der RTX-Gruppe beobachtet, während einer

relativ kurzen Behandlungsdauer. Zu bedenken ist hier sicher auch die Möglichkeit der Entwicklung einer multifokalen Leukenzephalopathie unter RTX.

Rituximab kann als Remissionsinduktion bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden verwendet werden (schwere Formen mit Major-Organbeteiligung). Die Frage, ob eine Kombination mit CYC erforderlich ist, bleibt unbeantwortet, ebenso die Frage der eventuellen Überlegenheit von RTX, hier müssen die LZ-Daten Antworten geben. So lange wird CYC die Standardinduktionstherapie bleiben.

Einzige Ausnahme ist das bessere Ansprechen bei Rezidiv-Patienten im RAVE-Trial, so dass hier in Zukunft vielleicht RTX als primäre Induktionstherapie eingesetzt werden wird.

Bis auf Weiteres ist sicher CYC (i.v., um hohe Kumulativdosen zu vermeiden) weiterhin der Standard in der Remissionsinduktion bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden, in therapierefraktären Fällen kann nach den Ergebnissen von RAVE auch RTX eingesetzt werden. Eine Kombination von RTX mit CYC scheint nach den Ergebnissen der RAVE-Studie nicht erforderlich zu sein, da die Remissionsraten vergleichbar sind. Die Langzeitergebnisse beider Studien werden zeigen, ob Rituximab auch bei der primären Remissionsinduktion Vorteile bietet (zum Beispiel weniger Rezidive, längere Remissionsdauern), und ob eine Erhaltungstherapie sinnvoll ist.

Kommentar

Diese beiden Studien, deren Ergebnisse lange und mit Spannung erwartet wurden, bestätigen die Effektivität von Rituximab bei schweren Verläufen und insbesondere Rezidiven von ANCA-assoziierten Vaskulitiden, die in Fallserien und offenen, unkontrollierten Studien bereits angedeutet wurde.

Leider war in den RTX-Armen in beiden Studien weder die Effektivität von RTX besser, noch die NW von RTX geringer, als mit dem CYC-Standard. Allerdings tun sich hier, wie auch im Editorial angemerkt, einige Probleme auf: im RITUXVAS-Trial erhielten die Patienten CYC in Kombination mit RTX, was die NW-Rate vermutlich angehoben hat. Ausserdem waren in beiden Studien die GC-Dosen relativ lange hoch, was zu einer erhöhten Infektneigung führt.

Die gewählte RTX-Dosis war relativ hoch (Lymphomschema), vermutlich würde auch das bei der RA angewandte Regime mit 2×1000 mg absolut auch ausreichen, was wiederum die Komplikationsrate reduzieren dürfte.

Nach unserem Dafürhalten wird sich eventuelle Überlegenheit von RTX erst im Langzeitverlauf zeigen, zum Beispiel durch längere Rezidivfreiheit und auf lange Sicht niedrigere Komplikationsraten (ins-

besondere weniger Sekundärmalignome bei Einsparung von CYC).

Etwas problematisch sind die teilweise vagen Angaben im RITUXVAS-Trial: während sich die AZA-Dosis für die Erhaltungstherapie in der Kontrollgruppe noch im supplementary appendix angegeben wird, steht in der Diskussion, die ANCA seien negativ geworden, und das wäre mit der Remission assoziiert gewesen, in den Ergebnissen steht allerdings nur etwas zu negativ gewordenen entsprechenden Ergebnissen in der Nierenbiopsie nach 12 Monaten (MPO und PR3 Färbung). Nach unserer Erfahrung (Henes et al.) war die ANCA-Negativität mit der Remission assoziiert, und kurz vor einem klinischen Rezidiv wurden die ANCA wieder positiv.

Insgesamt wird sicher bis auf Weiteres CYC (i.v., um hohe Kumulativdosen zu vermeiden) das Standardregime zur Remissionsinduktion bei generalisiertem WG und schwerer MPA bleiben, bei therapierefraktären Patienten kann RTX erwogen werden.

Die Erfordernis einer Erhaltungstherapie nach Remissionsinduktion gilt es noch zu klären, hier gibt es aus vorangegangenen Fallserien bislang ebenfalls keine Antwort- in einer Arbeit unserer Gruppe zeigten sich bei einer Erhaltungstherapie mit Leflunomid bei therapierefraktärem M. Wegener, der dann mit Rituximab in Remission gebracht worden war, eine Remissionsdauer von 24 Monaten (Henes et al.), während eine andere Arbeitsgruppe ohne Erhaltungstherapie ähnliche Ergebnisse zeigte (Stasi et al.). In jedem Falle sind aber in beiden Arbeiten die Remissionsdauern länger, als mit Standard-CYC, was unsere Erwartungen bezüglich positiver Ergebnisse für RTX in der Langzeitbeobachtung nach RAVE und RITUXVAS begründet. Aktuell ist noch gar keine Aussage darüber möglich, ob eine Erhaltungstherapie eine Verbesserung der Remissionsdauer erbringt, dazu ist in beiden vorliegenden Studien die Beobachtungsdauer noch zu kurz.

Ergänzende Literatur

J.C. Henes et al. Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis-additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(10):1711–5

J.C. Henes, L. Kanz, I. Koetter. Rituximab and leflunomide for Wegener's granulomatosis: a long-term follow-up. *Rheumatol Int.* 2010 Mar 27. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 20349065.

R. Stasi et al. Long term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45(11): 1432–1436

Prof. Dr. med. Ina Kötter
Oberärztin, Abt. Innere Medizin II, UK Tübingen

Annals of Rheumatic diseases 2010; 69: 1423–29

Allogeneic mesenchymal stem cells transplantation in refractory systemic lupus erythematosus: a pilot clinical study

Allogene mesenchymale Stammzelltransplantation bei refraktärem systemischen Lupus Erythematoses: Eine klinische Pilotstudie

J. Liang, H. Zhang, B. Hua et al.

Zusammenfassung

Hintergrund/Ziel: Ziel der Studie waren Sicherheit und Effektivität einer allogenen mesenchymalen Stammzelltransplantation (MSCT) bei refraktärem Systemischen Lupus Erythematoses (SLE).

Methodik: 15 Patienten mit anhaltend aktivem SLE erhielten eine allogene MSCT. Ergebnisse wurden bezüglich der Unterschieden im SLE disease activity index (SLEDAI), der Nierenfunktion, serologischer Parameter (Antinukleäre Antikörper, anti-Doppelstrang-Antikörper) und dem Anteil peripherer regulatorischer T-Zellen ermittelt.

Ergebnisse: Zwischen 11. März 2007 und dem 4. November 2008 wurden 15 Patienten mit anhaltend aktivem SLE eingeschlossen und erhielten eine MSCT. Die mittlere Nachbeobachtungszeit beträgt $17,2 \pm 9,5$ Monate. 13 Patienten wurden mehr als 12 Monate nachbeobachtet. Alle Patienten profitierten klinisch von der MSCT, mit einer deutlichen Reduktion des SLEDAI und der Proteinurie. Zum 12 Monats Follow up ging der SLEDAI von $12,2 \pm 3,3$ auf $3,2 \pm 2,8$ ($p < 0,05$) und die Proteinurie von $2505,0 \pm 1323,9$ auf $858,0 \pm 800,7$ mg/24 Stunden zurück ($p < 0,05$). Bei den 13 Patienten mit 1 Jahr Follow up kam es bei 2 Patienten zu einer erneuten Verschlechterung der Proteinurie während die übrigen 11 Patienten anhaltend eine niedrige Krankheitsaktivität unter einer minimalen Therapie aufwiesen. Die anti-Doppelstrang-Antikörper gingen ebenfalls zurück. Eine Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate konnte bei 2 Patienten festgestellt werden. Auch die nicht-renalen Manifestationen verbesserten sich signifikant. Keine schweren Nebenwirkungen traten auf.

Schlussfolgerung: Die allogene MSCT bei refraktärem SLE erbrachte eine Verbesserung der Krankheitsaktivität und der serologischen Parameter und führte zu einer Stabilisierung der Nierenfunktion. MSCT erscheint vorteilhaft als Behandlung von Patienten mit SLE refraktär auf konventionelle Therapieoptionen.

Arthritis & Rheumatism 2010; 62: 2467–75

Umbilical Cord mesenchymal Stem Cell Transplantation in Severe and Refractory Systemic Lupus Erythematosus

Mesenchymale Stammzelltransplantation aus Nabelschnüren bei schwerem und refraktärem systemischen Lupus Erythematoses (SLE)

L. Sun; D. Wang, J. Liang, H. Zhang, X. Feng, H. Wang et al.

Zusammenfassung

Hintergrund: Mesenchymale Stammzellen (MSC) aus der Nabelschnur (UC) haben in einer Reihe von tierexperimentellen Studien eindrucksvolle therapeutische Ergebnisse bei unterschiedlichen Erkrankungen gezeigt. Bisher gibt es keine Daten zur Effektivität von UC MSCs bei humanen Autoimmunerkrankungen. Diese Studie soll die Effektivität und Sicherheit einer allogenen UC MSC Transplantation bei Patienten mit schwerem, therapieresistentem systemischen Lupus erythematoses zeigen.

Methodik: Einarmige Studie mit 16 SLE Patienten, welche refraktär auf die Standard Therapie waren oder einen lebensbedrohlichen Organbefall aufwiesen. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Transplantation. Klinische Unterschiede wurden vor und nach der Transplantation erhoben. Erfasst wurden dabei: Der SLE disease activity index (SLEDAI), antinukleäre Antikörper (ANAs), anti-Doppelstrang Antikörper, Komplementfaktoren C3/C4 und Nierenfunktionsparameter.

Ergebnisse: Zwischen April 2007 und Juli 2009 wurden 16 Patienten eingeschlossen und transplantiert. Die mediane Nachbeobachtungszeit beträgt 8,25 Monate (3–28 Monate). Es wurden signifikante Verbesserungen bezogen auf SLEDAI, ANAs, anti-Doppelstrang Antikörper, C3/C4 und Nierenfunktion erreicht. Eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität konnte bei allen Patienten erreicht werden. Bisher kam es zu keiner erneuten Verschlechterung und es traten keine therapieassoziierten Todesfälle auf.

Schlussfolgerung: UC MSC Transplantation führt zu einer Verbesserung der Krankheitsaktivität, serologischen Veränderungen und einer Stabilisierung proinflammatorischer Zytokine. Diese Daten stellen eine Grundlage zu weiteren, randomisierten und kontrollierten Studien mit dieser neuen Therapie zur Behandlung des schweren, therapieresistenten SLE dar.

Einleitung

Am 26.6.2010 fand in Karlsruhe das „Post-EULAR-Symposium“ statt. Referenten aus Baden-Württemberg und Bayern fassten die wichtigsten Beiträge zu vorgegebenen Themen zusammen und stellten uns diese anschließend für das „Rheumaforum“ zur Verfügung. Wie Sie sehen werden, hat jeder Autor das etwas anders gehandhabt, und das für ihn subjektiv interessanteste herausgegriffen. Hier finden Sie also den „EULAR in Kurzform zusammengefasst“ – bei Detailinteresse verweisen wir auf die Homepage mit den Original-Abstracts: www.abstracts2view.com/eular/

Prof. Dr. med. Ina Kötter
Oberärztin, Abt. Innere Medizin II, UK Tübingen

Prädiktoren des Ansprechens der RA-Therapie

Prof. Dr. Hanns-Martin Lorenz,
Universitätsklinikum Heidelberg

Prognosefaktoren wären sinnvoll, um prädiktiv die Aggressivität der Erkrankung, das Ansprechen und das Überleben auf eine bestimmte Therapie vorherzusagen. In diesem Sinne existieren nur wenige gut etablierte Faktoren wie die Anzahl der geschwollenen Gelenke bei Erstvorstellung, Höhe des CRP, Rheumafaktor- und CCP-Positivität, männliches oder weibliches Geschlecht. In aufwändigen Datenanalysen konnte ein Matrixmodell errechnet werden, das das ungefähre Risiko darstellt, einen erosiven Verlauf zu haben – und umgekehrt die

Kommentar

Im Falle von therapieresistenten SLE Patienten erscheint die mesenchymale Stammzelltransplantation eine vielversprechende Option darzustellen. Auch wenn hier sehr frühe Pilotstudien durchgeführt werden, sind die Ansprechraten und auch die Sicherheitsdaten sehr gut. Zeitgleich wurden 2 Arbeiten derselben Arbeitsgruppe publiziert, wobei der Unterschied in der Herkunft der MSCs lag. Während bei der ersten Arbeit Knochenmark-MSCs verwendet wurden, stammten die Stammzellen in der zweiten Arbeit aus Nabelschnurgewebe. In beiden Studien zeigten sich bei 15 bzw. 16 Patienten vergleichbare Ansprech- und Nebenwirkungsraten.

Mesenchymale Stammzellen sind multipotente nicht-hämatopoetische Zellen mit der Möglichkeit der Differenzierung in unterschiedliche Zelllinien wie z.B. Osteoblasten, Chondrozyten, Adipozyten, Hepatozyten oder Endothelzellen. Es wird vermutet, dass der positive Effekt von MSCs bei Autoimmunerkrankungen durch deren immunmodulatorische Wirkung auf aktivierte Lymphozyten hervorgerufen wird, der genaue Wirkmechanismus ist jedoch unbekannt. MSCs können sowohl aus Knochenmark – wie bei der ersten Studie – als mittlerweile auch aus anderen Geweben (Fettgewebe, Plazenta, Amnionflüssigkeit) gewonnen werden. Auch die Nabelschnur stellt eine reichhaltige Quelle an MSCs dar.

Im Gegensatz zur autologen hämatopoetischen Stammzelltransplantation ist bei einer allogenen MSCT keine intensive Mobilisierungs- und Konditio-

nierungstherapie notwendig. Hierdurch können die Nebenwirkungen minimal gehalten werden. Die meisten (14/15 und 15/16) der Patienten aus beiden Studien hatten eine ineffektive Vortherapie mit Cyclophosphamid erhalten. Das Protokoll sah in beiden Studien eine Erhaltungstherapie mit Cyclophosphamid (400–600 mg alle 2–3 Monate) und Steroiden vor; bei der Studie mit umbilicalen MSC wurde bei 11/16 Patienten eine Vortherapie mit Cyclophosphamid über 2–4 Tage verabreicht. Keine anderen Immunsuppressiva waren als Erhaltungstherapie nach MSCT erlaubt. Bei keinem der Patienten kam es zu einer Graft versus Host Disease (GvHD) und nur milde Infekte wurden beobachtet. Behandelt wurden in beiden Studien auch Patienten mit sehr langer Krankheitsdauer und hoher Aktivität, teilweise mit stark eingeschränkter Nierenfunktion, dennoch traten keine schweren Nebenwirkungen auf. Offen bleiben die Fragen nach den Langzeitergebnissen und ob nicht durch eine Erhaltungstherapie mit Cyclophosphamid das positive Ergebnis überbewertet wird. Weitere Kritikpunkte sind sicherlich die geringe Patientenzahl und das unizentrische Design der Studie.

Zusammenfassend kann man anhand dieser kleinen Pilotstudien noch keine Empfehlung zur MSCT aussprechen, die Daten machen jedoch Mut um im Rahmen von weiterführenden – randomisierten und kontrollierten – Studien dieses Verfahren bei therapieresistenten Patienten weiterzuverfolgen.

Dr. med. Jörg Henes
Assistenzarzt, Abt. Innere Medizin II, UK Tübingen

Wahrscheinlichkeitsreduktion für einen erosiven Verlauf zu berechnen, wenn man früh mit einer Anti-TNF-Therapie behandelt. Wichtig zu beachten ist hier, dass die Anzahl der zu behandelnden Patienten, bei denen ein erosiver Verlauf durch diese frühe Biologikatherapie verhindert werden kann, bei optimal 2–3 liegt („number needed to treat“). Dies bedeutet, dass man mit diesen Faktoren 1–2 Patienten umsonst therapieren würde, um einen erosiven Verlauf zu verhindern. Bei den nicht unerheblichen Kosten eine immer noch zu schlechte Zahl. Bessere Prädiktoren für das Ansprechen auf eine bestimmte Therapieform existieren nicht, der Rheumafaktor ist hier sicherlich hilfreich, favorisiert aber nicht ein Ansprechen auf Rituximab versus einen TNF- α -Blocker, sodass wir insgesamt immer noch auf das vorantastende Therapieregime, wie es Jürgen Wollenhaupt und andere Kollegen in der „Aktuellen Rheumatologie“ 2009 aufzeichneten, angewiesen sind. Der EULAR-Kongreß 2010 hat hier einige Daten hinzufügen können, die allerdings zum Teil widersprüchlich sind:

Das Knochenödem im MRT ist ein guter Prädiktor für einen erosiven Verlauf.

Einigen Gruppen konnten „Single Nucleotide Polymorphisms“ (SNP) analysieren, die prädiktiv für das Antworten auf TNF- α -Blocker sind, diese Daten konnten jedoch von anderen Gruppen mit anderen Populationen nicht bestätigt werden.

Die TNF-Promoter-Polymorphismen an den Stellen –308 bzw. –238 waren in der Gesamtanalyse nicht prädiktiv für ein Ansprechen auf einen TNF- α -Blocker (fraglich positiv nur für Infliximab).

Eine Gruppe beschreibt einen bestimmten TGF- β -SNP an Position 25 als guter Prädiktor für das Rituximab-Ansprechen, dies muss von anderen Gruppen bestätigt werden.

In der SMART-Analyse waren Prädiktoren für das gute Ansprechen auf Rituximab ein hoher DAS28 (CRP) >5,1, Rheumafaktor- oder CCP-Antikörper-Positivität und ein erhöhtes Serum-IgG, wobei eine Kombination dieser Einzelfaktoren das Ansprechen nochmals wahrscheinlicher machte: Die Anzahl der Patienten in diesen Subgruppen wurde jedoch nicht berichtet.

Einzelne Gruppen berichten über erhöhte BAFF-Serumspiegel als Prädiktoren für das Ansprechen auf Rituximab, dies konnte von anderen Gruppen nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Prädiktoren für das Ansprechen einer bestimmten Therapie nicht etabliert sind und somit für den Alltag noch irrelevant sind, dagegen sind wir uns alle einig, dass eine weitere Forschung in diese Richtung sehr sinnvoll ist zur prädiktiven Entscheidung einer Differentialtherapie beim einzelnen Patienten.

Neues zu TNF-Antagonisten

Prof. Dr. med. Ina Kötter,
Universitätsklinikum Tübingen

Eine schnelle Remission ist mit einer anhaltenden Remission assoziiert. Patienten mit einer Zeit bis zur ersten Remission von maximal 9 Monaten hatten auch am häufigsten eine im Median 13 Monate anhaltende Remission unter TNF-Blockern. (Daten aus dem niederländischen DREAM Register, SAT0046)

Die Intensität des Rauchens ist mit einem schlechten Therapieansprechen assoziiert (SSATG, Südschwedisches Biologikaregister, OP0014). Eine Raucheranamnese von 11–20 Packyears hatte einen negativen Einfluss auf das Ansprechen nach 12 Monaten.

Das Knochenödem im MRT sagt die erosive Progression im Knochen CT unter Adalimumab und MTX Kombinationstherapie voraus, ähnlich wie bereits unter DMARD vorbeschrieben. (OP0192)

Trotz weiterhin positiver Befunde in der Power Doppler (PD) Sonographie kann die TNF-Blocker Therapie ohne Rezidiv gestoppt werden: eine radiologische Progression unter TNF-Blockern nach Absetzen wurde nur dann gesehen, wenn die TNF-Blocker trotz klinischen Schubes mehr als 4 Wochen abgesetzt waren, ansonsten blieb die klinische Remission ohne radiologische Progression auch nach Absetzen der TNF-Blocker (nach 6 Monaten Remission unter TNF-Blocker) weiter bestehen. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen bei DMARD, wo die PD-Aktivität Erosionen trotz klinischer Remission voraussagt. TNF-Blocker scheinen also vor diesem Effekt zu schützen, sollten aber mit Vorsicht abgesetzt werden. (SAT0094)

Anti-TNF-Therapie ist mit einem reduzierten Risiko aller kardiovaskulären Ereignisse assoziiert (Metaanalyse aller publizierten Studien). FRI10467)

Unter TNF-Antagonisten wurden keine erhöhten Raten von Herzinsuffizienz oder NT-pro-BNP-Spiegeln gefunden, die Studie wird unter Einbeziehung der Echokardiographie fortgesetzt. (OP0167)

Der Quantiferon Test wird unter TNF-Blockern nicht negativ beeinflusst. Im Gegenteil, die in-vitro Stimulierbarkeit (IFN γ Produktion) stieg sogar an. Allerdings fielen in dieser Studie mehrere Patienten auf, die im Verlauf einen positiven Quantiferon Test unter den TNF Blockern entwickelten, von 5 Patienten hatte einer eine manifeste Tb. **Quantiferon-Tests sollten also auch unter laufender TNF-Blocker-Therapie wiederholt werden, da die Patienten unter der Therapie eine Neuinfektion bekommen können.** (THU0180)

Die TNF-alpha Blockade beeinträchtigt T-Zell abhängige Antikörper-Antworten: In Tierversuchen, aber auch bei Patienten wurde eine verminderte T-Zellant-

wort, insbesondere auch auf T-Zell abhängige Vakzine (Hepatitis B) beobachtet. Die Antwort auf T-Zell unabhängige Vakzine (Pneumokokken) war weniger beeinträchtigt. (SAT0003)

MIRRAR Studie (Kohorte): Wechsel auf Rituximab versus erneuter TNF-Blocker bei TNF-Blocker Versagen: Nach 3–6 Monaten zeigte sich eine signifikant deutlichere Verbesserung des DAS 28 mit RTX, in späteren Monaten glich sich dies aus. Offenbar hatten allerdings die auf RTX eingestellten Patienten einen aggressiveren Krankheitsverlauf. (SAT0155)

Bezüglich radiologischer Progression ergab sich zwischen Wechsel auf Rituximab oder weiterem TNF-Blocker nach anti-TNF Versagen kein Unterschied. (FRI01204)

Vergleichsanalyse der 3 etablierten anti-TNF-Agenzien: kein Unterschied bezüglich DAS Verbesserung, einziger Unterschied: der HAQ besserte sich unter ETA etwas mehr als unter ADA. (SAT0123).

Certolizumab pegol hat ein anderes immunologisches Profil als die übrigen TNF-Blocker: es ist der potenteste IL-1 β -Inhibitor, induziert keine Apoptose von Lymphozyten und Monozyten, und induziert keine Neutrophilenekrose. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist noch unklar. (FRI10026)

Malignomrisiko unter TNF-Blockern – methodologischer Review: wurde durchgeführt aufgrund diskrepanter Ergebnisse verschiedener Studien. Dies wird auf die zum Teil sehr unterschiedlichen Methoden zurückgeführt. **Die gereviewten Artikel legen aber insgesamt kein erhöhtes Malignomrisiko nahe.** Man sollte sich in der Zukunft auf eine einheitliche Methodik einigen. (SAT084)

Das Risiko opportunistischer Infektionen (ausser TBC) ist unter IFX und ADA höher als unter ETA: RATIO-Register aus Frankreich. Es traten vor allem opportunistische Infektionen mit intrazellulären Erregern auf. Die Mortalität liegt bei 10%, Risikofaktoren waren IFX, ADA, Steroide >10mg oder intravenöser Bolus im vergangenen Jahr. (SAT0113)

Das Risiko einer Legionelleninfektion ist bei IFX oder ADA ebenfalls gegenüber ETA deutlich erhöht, ebenso ist das Risiko im ersten Jahr der TNF- α -Therapie erhöht (RATIO-Register). (SAT0114)

„Low-dose“-Etanercept ist in der Erhaltungstherapie bei RA effektiv und erhält die klinische Remission und verhindert radiologische Progression. Nach einem Jahr klinischer Remission wurde ETA auf 25mg/Woche reduziert, in einer weiteren Patientengruppe in normaler Dosis weitergegeben – in 81,6% der Fälle konnte die Remission auch unter der niedrigeren ETA Dosis erhalten werden, es kam zu keiner stärkeren radiologischen Progression als in der Vergleichsgruppe.

Kostenersparnis: seit Studienbeginn 1.583,273€, pro Jahr 562.071€. (OP0147)

Nach Absetzen von IFX in Remission kann diese über lange Zeit erhalten bleiben: In 55% der Fälle bleibt die niedrige KH Aktivität erhalten, wenn das IFX nach 24-wöchiger Remission abgesetzt wird. Über 70% dieser Patienten erhalten ihre niedrige KH-Aktivität für ein weiteres Jahr, unter Vermeidung struktureller (radiologischer) Schäden. (SAT0128)

Non-anti-TNF-Biologika

Prof. Christoph Fiehn, Fiehn,
Acura Rheumazentrum Baden-Baden

Biologika der 2. Generation (Non-Anti-TNF-Biologika) sind inzwischen einige Jahre zugelassen, ihr Stellenwert im Behandlungsschema der RA ist jedoch noch überwiegend auf TNF-Inhibitor-Versager beschränkt. Während die zugelassenen Medikamente noch um ihren Stellenwert im Markt kämpfen, werden auf den Kongressen bereits die Studien mit Biologika der nächsten Generation vorgestellt. Auf dem diesjährigen EULAR in Rom waren dies eine Studie mit dem Jak-Inhibitor Tascitinib welche dosisabhängig eine Reduktion der Krankheitsaktivität zeigte. Auch eine Studie mit dem Anti-BAFF Antikörper LY 2127399 zeigte eine gute Wirkung mit Erreichen von 60,30 und 10% von jeweils ACR 20, 50 und 70% bei guter Tolerabilität und Reduktion der B-Zellzahlen bis ca. 50%.

Rituximab (RTX) ist wahrscheinlich das inzwischen am besten etablierte 2.Generations-Biologikum. Dass RTX besser wirkt bei Pat. mit pos. Rheumafaktor wurde inzwischen verschiedentlich berichtet. Eine französische Datenbankanalyse (AIR-Registry) zeigte nun, dass auch hohe IgG-Konzentrationen im Serum prädiktiv für ein Ansprechen sind (OR 2,11, CI 1,02–4,33). Im Gegensatz dazu sind niedrige IgG-Werte <6g/l deutlich prädiktiv für schwere Infektionen (OR 4,9, CI 1,6–15,2). Ob dies aber möglicherweise auch ein Maß für eine langdauernde Glukokortikoidtherapie, welche ebenfalls zu IgG-Reduktion und erhöhtem Infektionsrisiko führt, sein könnte wurde von den Autoren nicht diskutiert. Eine Studie von Genovese et al. untersuchte Patienten welche nach einer RTX-Therapie eine andere Biologikatherapie (überwiegend Anti-TNF aber auch Abatacept) erhielten und analysierte die Sicherheit dieses Vorgehens. Die Rate der schweren Infektionen bei diesen Patienten lag mit 4,97/100 Pat. Jahre nicht höher als erwartet und opportunistische Infektionen wurden nicht beobachtet. Ein besonders interessanter Ansatz um die Wirkung von RTX zu verbessern wurde von Vital et al. aus Leeds vorgetragen: Der Hintergrund ist, dass 95%

der Non-Responder auf RTX auch eine inkomplette Depletion der B-Lymphozyten zeigen. In dem EXXTRA-Trial untersuchte die Arbeitsgruppe ob durch eine Gabe von $3 \times 1g$ RTX im Gegensatz zu der Standarddosis von $2 \times 1g$ bei Patienten mit ungenügender Depletion von B-Lymphozyten eine verbesserte Wirkung erzielt werden kann. Dafür wurden die B-Lymphozyten mit Hilfe einer hochsensitiven FACS-Messung gezählt. Tatsächlich wurde nicht nur eine weit höhere B-Zelldepletion sondern auch signifikant bessere Ansprechrate (90% vs. 50% guter EULAR-Response nach 40 Wochen) bei diesen Patienten durch $3 \times 1g$ RTX erzielt. Möglicherweise ist daher in Zukunft durch eine höherdosierte RTX-Therapie mit $3 \times 1g$ z bei Patienten mit ungenügender Depletion der B-Zellen durch die Standarddosis von $2 \times 1g$ eine noch deutlich bessere Wirkung von RTX zu erzielen.

Tocilizumab (TCZ) ist ein weiteres Biologikum dessen Stellenwert in der Behandlung der RA noch zu bestimmen ist. Eine italienische Studie welche auf dem EULAR vorgestellt wurde, untersuchte die Wirkung von RTX auf die juvenile idiopathische Arthritis mit systemischem Beginn (sJIA), also den juvenilen Morbus Still. In dieser randomisierten, doppelblinden Studie über 12 Wochen wurden Kinder zwischen 2 und 17 Jahren eingeschlossen, welche eine hochaktive Erkrankung mit >19 aktiven Gelenken und zu 50% Fieber in den Tagen vor Einschluss in die Studie hatten. 70% der jungen Patienten hatten begleitend MTX. Die Ergebnisse der Therapie mit 8mg/kg TCZ waren eindrucksvoll: 85% in der Verumgruppe und nur 11% in der Placebogruppe zeigten ein ACR50 Ansprechen. Sogar ein ACR 70 von 71% und ACR 90 von 37% wurden erreicht (im Vergleich 8 bzw 5% in der Placebogruppe). Bei vier Patienten welche TCZ erhielten traten schwere unerwünschte Wirkungen auf. Dies waren bei zwei Infektionen und bei zwei Unverträglichkeitsreaktionen der Infusion. Darüber hinaus wurden französische Daten von offenen Pilotstudien von der Behandlung von Patienten mit adultem M. Still mit TCZ gezeigt. Auch hier zeigten sich bei einer hohen Anzahl, und zwar bei 64% der Patienten ein gutes Ansprechen und bei 57% eine Remission. Eine wichtige Weiterentwicklung von TCZ stellt auch die Erprobung der subkutanen statt der intravenösen Gabe von TCZ dar. In einer Studie aus Japan wurde gezeigt, dass TCZ in einer Dosis von 162mg s.c. alle 2 Wochen ein sehr gutes Ansprechen mit einem ACR50 von 83% erreichen ließ. Die ROSE-Studie untersuchte die Wirkung von bei DMARD-Versagern und legte Wert auf die Geschwindigkeit des Ansprechens. Bereits nach 4 Wochen wurde eine Reduktion des DAS28 um 1,77 und nach 24 Wochen um 3,18 und dann auch eine Remission bei 38,6% der Patienten gezeigt. In einer Parallelstudie bei der sehr früh unter einer Therapie mit TCZ auch das MRT untersucht wurde, ließ sich zeigen, dass bereits in der Woche 12 Synovitis und Osteitis nach dem RAMRIS-Score in betroffenen

Gelenken signifikant gebessert waren. TCZ scheint daher ein früh wirkendes effektives Biologikum zu sein.

Zu **Abatacept (ABA)**, dem dritten 2. Generations-Biologikum wurden ebenfalls verschiedenen Untersuchungen publiziert. Zunächst bestätigte eine Registerstudie aus Frankreich, dass ABA sicher auch bei Patienten nach einer vorangegangenen RTX-Therapie gegeben werden kann. Die Rate an schweren Infektionen lag mit 4,6/100 Patienten Jahre bei den 179 untersuchten Patienten nicht höher als erwartet. ABA kann darüber hinaus auch als subkutane Gabe appliziert werden. 125mg s.c. $1 \times$ Woche ist anhaltend effektiv auch nach jetzt fast 2 Jahren Beobachtungsdauer.

Was also waren die Highlights?

- Die Wirksamkeit von RTX kann wahrscheinlich durch eine effektivere Depletion der B-Zellen mittels einer initialen Gabe von $3 \times 1g$ deutlich verbessert werden.
- TCZ ist in ersten Studien hochwirksam beim Morbus Still. Langzeitstudien stehen aber noch aus.
- ABA kann auch nach einer vorangegangenen Therapie mit RTX sicher gegeben werden.
- Sowohl TCZ wie auch ABA sind auch subkutan wirksam und die Zulassung auch in dieser Applikationsform ist wahrscheinlich nur eine Frage der Zeit.

Kollagenosen

PD Dr. med. Norbert Blank,
Universitätsklinikum Heidelberg

Systemische Sklerose (SSc): die ASTIS-Studie hat die Rekrutierung abgeschlossen, erste Auswertungen ab Mitte 2011 (Fri 287). Im DUO-Register (Digital Ulcer Outcome) sind bereits 1163 Patienten erfasst, digitale Ulcera wurden bei Patienten mit limitierter und systemischer Sklerodermie in gleichem Maße beobachtet (Fri 316), interessant werden die Beobachtungen im Langzeitverlauf sein. Auch unter Sitaxentan wurde eine Besserung von Digitalen Ulcera beobachtet (Fri 328). MMF könnte bei einzelnen Patienten mit SSc wirksam sein (AB 498), eine Imatinib-Studie wurde abgebrochen. (Fri 286).

Sjögren-Syndrom (SS): HCQ könnte bei Patienten mit einem beginnenden SS eine Besserung von Speichelfluss und Sicca-Symptomatik bewirken (Sat 203), Rituximab könnte eine Abnahme des Speichelflusses verhindern (AB 395). MGUS und NHL finden sich häufiger bei männlichen Patienten, Parotitis, Vaskulitis und Polyneuropathie (Fri 73).

Systemischer Lupus erythematoses (SLE): LUNAR-Studie ohne klinische Wirksamkeit jedoch viele Anwendungsbeobachtungen mit guten Wirksamkeit, z.B. GRAID-Register (Sat 191,196). Belimumab und Epratuzumab scheinen wirksam zu sein und werden in Studien weiter untersucht. Frauen mit SLE-Vollbild bekommen auch während/nach Schwangerschaft häufiger Schübe als Frauen mit einem Oligo-SLE (Fri 240).

Polymyositis (PM/DM): RTX könnte bei einzelnen Patienten wirksam sein (Fri 295, 328).

Vaskulitiden

Prof. Dr. med. Bernhard Hellmich,
Kreiskliniken Esslingen gGmbH, Klinik Plochingen

Die Arbeitsgruppe des Vaskulitiszentrums Lübeck-Bad Bramstedt stellte Daten zu Klinik und Prognose der bis dato grössten monozentrischen Kohorte von Patienten mit **Wegerscher Granulomatose (WG)** vom lokalisierten Verlaufstyp vor (OP0072). Eine WG wird als lokalisiert bezeichnet, wenn sich die Erkrankung auf eine granulomatöse Entzündung des HNO-Traktes und/oder der Lungen beschränkt und keine systemische Vaskulitis nachweisbar ist. Aus einer prospektiven Kohorte von 1024 Patienten mit WG konnte bei nur 50 Patienten die Diagnose einer lokalisierten WG anhand der EULAR-Definition gestellt werden. Nur bei der Hälfte der lokalisierten WG-Patienten waren ANCA nachweisbar (fast ausschliesslich anti-PR3(C-ANCA). Die häufigste klinische Manifestation war eine granulomatöse Rhinitis und/oder Sinusitis. Im Vergleich zur systemischen WG war die Prognose der lokalisierten Form gut: es wurden lediglich 2 Todesfälle registriert. Jedoch benötigten 46% der Patienten im Verlauf der Erkrankung doch Cyclophosphamid um eine Remission zu erreichen. Bei etwa je einem Viertel der Patienten entstand eine Sattelnase oder eine Nasenseptumperforation als permanenter Folgeschaden.

In Übereinstimmung mit den jüngst publizierten Daten der RAVE und RITUXVAS Studien wurde aus dem deutschen GRAID-Register ein erfolgreicher Einsatz von **Rituximab** bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vaskulitis berichtet (THU0262). Bei 40% der Patienten konnte eine Remission, bei weiteren 53% eine therapeutisches Ansprechen auf die Therapie dokumentiert werden. HNO-Manifestationen sprachen etwas schlechter an als rein Vaskulitis-assoziierte Probleme wie die Haut- und Nierenbeteiligung. Insgesamt 4 der 58 behandelten Patienten verstarben, dabei drei durch Infektionen. Ähnliche Daten wurde aus dem spanischen BIOBEAS-Register vorgestellt (THU0235). Die Registerdaten zeigten zudem, dass bei Patienten mit WG nach einer Ersttherapie mit Rituximab in 44% der Fälle doch im Ver-

lauf ein Rezidiv auftritt, so dass auf eine geplante Re-Therapie mit Rituximab oder eine andere Remissionserhaltende Therapie wohl langfristig doch nicht verzichtet werden kann. Die Längsschnittbeobachtung der RAVE und RITUXVAS-Kohorten wird in dieser Fragestellung sicher eine Klärung bringen.

Für die **kryoglobulinämische Vaskulitis**, jetzt auch als „Kryoglobulinämie-Syndrom“ bezeichnet wurden auf dem EULAR-Kongress international konsentiert und an 268 Patienten und zahlreichen Kontrollen validierte Klassifikationskriterien vorgestellt, welche neben dem obligaten Nachweis von Kryoglobulinen klinische und weitere laborchemische Kriterien wie Komplementerniedrigung und Rheumafaktorpositivität enthalten (OP0075). In Ergänzung zu einigen jüngeren Publikationen aus den vergangenen Jahren unterstützen neue Daten zudem den Einsatz von Rituximab bei der kryoglobulinämischen Vaskulitis (OP0120). In einer Serie von 60 Patienten mit Kryoglobulinämie-Syndrom erreichten mit Rituximab behandelte Patienten häufiger eine Remission als Patienten mit „der besten verfügbaren Therapie“, wie Steroiden und konventionellen Immunsuppressiva. Im Gegensatz zu den Daten aus RAVE und RITUXVAS bei den ANCA-assoziierten Vaskulitiden traten unter Therapie mit Rituximab weniger Nebenwirkungen auf als unter konventioneller Immunsuppression, wobei in den erstgenannten Studien Cyclophosphamid die Vergleichssubstanz war. Ergebnisse einer Registerstudie aus Frankreich zeigen zudem, dass Rituximab auch bei essentieller Kryoglobulinämie effektiv eine Remission induzieren kann (THU0276). Ohne Re-Therapie treten jedoch bei der Hälfte der Patienten nach im Mittel 14 Monaten Rezidive auf. Problematisch bleibt vielfach der laborchemische Nachweis der Kryoglobuline. Müller und Mitarbeiter aus Erlangen konnten zeigen, dass geringe Kryoglobulinmengen die mit der Standardmethode nicht erfasst werden können mittels Durchflusszytometrie nachgewiesen werden können (THU0254). Die Spezifität der Methode wird sicher noch in weiteren Studien untersucht werden müssen, da ein Kryoglobulinnachweis auch bei Patienten gelang bei denen dies nicht unbedingt zu erwarten gewesen wäre (z.B. WG, Infektionen, Neoplasie).

Eine Reihe von Beiträgen beschäftigte sich mit der Beteiligung der Aorta im Rahmen einer **Riesenzellarteriitis**. In einer Serie von 143 Patienten mit histologisch gesicherter Arteriitis temporalis wurde das Risiko zur Entwicklung eines Aortenaneurysmas im Verlauf der Erkrankung untersucht (OP076). Während einer Beobachtungszeit von im Mittel 55 Monaten entwickelten 5% der Patienten ein Aneurysma. Diese Patienten waren überwiegend anhaltend serologisch aktiv. Vier Patienten, alle mit Befall der Aorta ascendens, mussten operiert werden. Eine andere Fallserie aus Italien zeigte, dass insbesondere bei isolierter Aortitis Fieber ein wich-

tiges Leitsymptom der Riesenzellarteriitis darstellt (THU 0273). Bei 51 von 196 Patienten mit Riesenzellarteriitis die in einer Akutklinik diagnostiziert wurden, war Fieber das zur weiteren Abklärung veranlassende Leitsymptom. Bei einem Fieber unklarer Genese sollte daher auch bei fehlendem temporalen Kopfschmerz an eine Riesenzellarteriitis gedacht und eine Diagnostik mittels PET-CT veranlasst werden. Mittels PET-CT oder PET konnte eine einer weiteren Fallserie gezeigt werden, dass bei Patienten mit chronischer Periaortitis (retroperitoneale Fibrose) regelhaft eine Arteriitis, vor allem der Aorta abdominalis und Arteria iliaca nachweisbar ist (OP260). Eine Beteiligung der Aorta thoracalis ist dabei eher mit systemischen Symptomen und einem etwas schlechtern Ansprechen auf die immunsuppressive Therapie assoziiert.

Verschiedenes

Prof. Reinhard E. Voll
Medizinische Klinik 3 (Rheumatologie, Klinische Immunologie), Universität Erlangen-Nürnberg

Kristall-induzierte Arthropathien **Serumharnsäurespiegel fällt während akuter Entzündungsreaktionen**

Während akuter Gichtanfälle fällt der Harnsäurespiegel im Serum durch vermehrte renale Exkretion. Sivera und Kollegen untersuchten, ob auch andere Entzündungsreaktionen zu einer verstärkten renalen Exkretion somit niedrigeren Serumharnsäurespiegeln führen. An frisch operierten Patienten, Patienten mit einer akuten Pankreatitis und Patienten mit Infektionen fand sich während der Phase der Entzündungsreaktion eine verstärkte renale Harnsäureelimination. Die Autoren vermuten, dass die während der Entzündungsreaktion rasch fallenden Serumharnsäurespiegel erklären könnten, warum bei der Inzidenz von Gichtanfällen bei entzündlichen Episoden anderer Genese erhöht ist. (F. Sivera et al.: Serum uric acid drops during acute inflammatory episodes. *Ann Rheum Dis* (2010), 69, Suppl. 3, 122, OP0202)

Wirksamkeit und Nebenwirkungen verschiedener Dosen des neuen Urikosurikums RDEA594 bei hyperurikämischen Gichtpatienten

Ungefähr 90% der hyperurikämischen Patienten zeigen eine verminderte Uratausscheidung im Harn. Perez Ruiz und Koautoren berichteten die Ergebnisse einer randomisierten multizentrischen Phase II-Studie, in der Wirksamkeit und Verträglichkeit des neuen Urikosurikums RDEA594 untersucht wurden. RDEA594 hemmt den Urattransporter URAT1 im proximalen Tubulus und kann somit die Harnsäureexkretion normalisieren. Im Gegensatz zu Benzbromaron besitzt diese neue urikosurische Substanz anscheinend keine wesentliche Hepatotoxizität. In der hier berichteten Phase-II-Studie an Gicht-

patienten mit Serumharnsäurespiegeln über 8mg/dl ohne Nephrolithiasis sank der Harnsäurespiegel unter 6,0mg/dl bei 40% der Patienten, die mit 200mg/d behandelt wurden und bei 60% der Patienten, die mit 400mg/d behandelt wurden. Alle Studienteilnehmer erhielten Colchicin in einer Dosierung von 0.5 – 0.6 mg/Tag. Es traten nur wenige und leichte Nebenwirkungen auf, schwere Nebenwirkungen oder Uratsteine wurden nicht beobachtet. Somit besteht Aussicht auf ein neues gut verträgliches Urikosurikum. (F. Perez-Ruiz et al.: Efficacy and safety of a range of doses of RDEA594, a novel uricosuric agent, as a single agent in hyperuricemic gout patients: multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled, phase 2 experience. *Ann Rheum Dis* (2010), 69, Suppl. 3, 122, OP0199)

Interleukin-1-Neutralisation zur Prophylaxe von Gichtanfällen nach Beginn einer Allopurinoltherapie

Die Entzündungsreaktion bei der Gichtarthritis wird vor allem durch die Freisetzung von Interleukin-1 β vermittelt. Es gibt inzwischen mehrere Fallberichte, die eine erfolgreiche Therapie der Gichtarthritis mit dem Interleukin-1-Rezeptorantagonisten Anakinra beschreiben. Ziel einer Studie von Schlesinger und Mitarbeitern war es, die Wirksamkeit verschiedener Dosierungen des humanen Interleukin-1-neutralisierenden Antikörpers Canakinumab zur Schubprophylaxe nach Einleitung einer Harnsäure-senkenden Therapie im Vergleich zu Colchicin zu evaluieren. Bei dieser doppel-blinden multizentrischen Studie über 24 Wochen erhielten 432 Gichtpatienten, bei denen eine Allopurinolbehandlung eingeleitet wurde, entweder Colchicin 0,5mg/d für 16 Wochen, Canakinumab einmalig in Dosierungen von 25 – 300mg oder fraktioniert alle 4 Wochen in einer Gesamtdosis von 150mg. Arthritisschübe waren in allen Canakinumab-Armen signifikant seltener als unter Colchicin. Nebenwirkungen und schwere Nebenwirkungen waren tendenziell seltener unter Interleukin-1-Blockade. Diese Studie demonstriert somit die zentrale Rolle von Interleukin-1 β in der Pathogenese der Gicht sowie die prinzipielle Wirksamkeit der Interleukin-1-Neutralisation bei der Rezidivprophylaxe während der Initiierung einer Harnsäure-senkenden Therapie, wobei Canakinumab zumindest gegenüber niedrig dosiertem Colchicin überlegen war. (N J Schlesinger et al.: Efficacy of Canakinumab (ACZ885) in the prevention of flares in gout patients initiating allopurinol therapy. *Ann Rheum Dis* (2010), 69, Suppl. 3, 121, OP0198)

Evidenz-basierte EULAR-Empfehlungen zur Therapie der Kalzium-Pyrophosphat-Kristall-induzierten Arthritis

Zhang und Kollegen berichteten über die evidenz-basierten Empfehlungen einer EULAR-Expertenkommission zur Behandlung der Pseudogicht. Einleitend wird festgestellt, dass die optimale Behandlung der Pseudogicht neben pharmakologischen auch nicht-pharma-

kologische Maßnahmen umfasst. Bei der akuten Kalzium-Pyrophosphat-induzierten Arthritis werden neben Kälteanwendungen und vorübergehender Ruhigstellung bzw. Schonung auch die Gelenkpunktion (bei Erstmanifestation diagnostisch wegweisend) mit Ergußentleerung und evtl. Steroidinjektion, ferner NSAID und Colchicin empfohlen, nur bei unzureichender Wirkung auch systemische Glucosteroide. Zur **Rezidivprophylaxe oder bei chronischer CPPD-Arthritis kommen in erster Linie** orale NSAID unter Magenprotektion und/oder niedrigdosiertes Colchicin (0,5–1,0mg/d) in Betracht, bei fehlendem Ansprechen auch niedrigdosierte Glucosteroide, MTX oder Hydroxychloroquin. (W.J. Zhang et al.: EULAR evidence based recommendations for calcium pyrophosphate deposition (CPPD); Part II: management. Ann Rheum Dis (2010), 69, Suppl. 3, 120, Op0196).

Antikörper gegen Interleukin-1 zur Therapie des Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndroms (CAPS)

Familiäres Kälte-induziertes autoinflammatorisches Syndrom, Muckle-Wells Syndrom sowie „neonatal onset multisystem inflammatory disease“ (NOMID) stellen Ausprägungen des Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndroms (CAPS) dar. Ursächlich für diese autosomal dominant vererbte Krankheitsgruppe sind Mutationen im Cryopyrin-Gen, wodurch es zu spontaner bzw. inadäquater Inflammation mit konsekutiver exzessiver Sekretion von IL-1 β und systemischen Entzündungszeichen kommt. Der humane Antikörper Canakinumab neutralisiert effizient IL-1 β . Zwei Abstracts befassen sich mit größeren Studien zum Einsatz von Canakinumab bei Cryopyrin-assoziiertem periodischem Syndrom.

Die Open-Label multizentrische Phase-II/III-Studie von Lachman et al. hatte zum Ziel, die Wirksamkeit und Verträglichkeit der subkutanen Applikation von Canakinumab an einer großen Kohorte von CAPS-Patienten zu evaluieren.

Die Pat. erhielten Canakinumab in einer Dosierung von 150mg bzw. 2mg/kg KG (bei einem Körpergewicht unter 40kg) s.c. alle 8 Wochen. Unter den 98 eingeschlossenen Patienten waren 19 Kinder. Von den 44 Canakinumab-naiven Patienten erreichten 41 innerhalb von 8 Tagen eine komplette Remission. Im Beobachtungszeitraum blieben 90% der Patienten in Remission. Die häufigsten Nebenwirkungen waren leichte bis mittelschwere Infektionen, die bei fast einem Drittel der Patienten beobachtet wurden. Ca. 5% der Patienten hatten leichte Lokalreaktionen an der Injektionsstelle. Antikörper gegen Canakinumab wurden nicht festgestellt. Somit erwies sich Canakinumab als äußerst wirksam und gut verträglich bei Patienten mit Cryopyrin-assoziiertem periodischem Fiebersyndrom. (H. J. Lachmann et al.:

Canakinumab provides rapid response and sustained remission in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) across different severity phenotypes. Ann Rheum Dis (2010), 69, Suppl. 3, 112, OP0172)

Eine Arbeit von Kümmerle-Deschner et al. hatte den Einfluss der Canakinumab-Behandlung auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Gegenstand. In dieser multizentrischen, open-label Phase-II-Studie wurden Patienten mit gentisch bestätigtem CAPS Canakinumab in einer Dosierung von 150mg verabreicht. Die Injektion wurde wiederholt, sobald sich Hinweise auf ein Rezidiv zeigten. Mithilfe von Fragebögen wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die von den Patienten empfundene Müdigkeit im Verlauf ermittelt. Es zeigte sich eine rasche Besserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität schon nach einer Canakinumab-Injektion, wobei sich die Müdigkeit schon einen Tag nach der Injektion erheblich besserte. (J. B. Kümmerle-Deschner et al.: Treatment with Canakinumab shows rapid improvement of health-related quality of life (HRQOL) in patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS). Ann Rheum Dis (2010), 69, Suppl. 3, 296, THU0457)

Sarkoidose

Erfolgreiche Behandlung eines Patienten, der gleichzeitig an RA und Sarkoidose litt, mit Rituximab

Die Koinzidenz von RA mit einer Sarkoidose ist offenbar ein sehr seltenes Ereignis. In den wenigen publizierten Berichten handelte es sich zumeist um RA-Patienten unter einer TNF-blockierenden Therapie. Der Fallbericht beschreibt einen Patienten mit neu aufgetretener seropositiver RA, der seit 4 Jahren an einer Panzytopenie litt, die als eine Myelodysplasie diagnostiziert worden war. Eine erneute Knochenmarkshistologie zeigte dann zahlreiche nicht verkäsende Granulome, ohne dass sich Anhalt für eine Tuberkulose finden ließ, so dass man eine Sarkoidose diagnostizierte. Hinweise auf eine pulmonale Beteiligung fanden sich nicht. Angesichts der ausgeprägten Neutropenie entschied man sich für eine Therapie mit Rituximab, zunächst noch unter Annahme des Vorliegens eines myelodysplastischen Syndroms. Unter Rituximab besserten sich sowohl die RA als auch die Panzytopenie deutlich. Somit impliziert dieser Fall, dass Rituximab möglicherweise auch ein neues Therapieprinzip bei Sarkoidose darstellen könnte. (M.K. Sriranganathan, S.L. Westlake: Killing two birds with one stone? Rituximab use in a patient with rheumatoid arthritis and sarcoidosis. Ann Rheum Dis (2010), 69, Suppl. 3: 683, AB0357)

VERANSTALTUNGEN 2011

5. 2.

POST ACR

Stuttgart

18.– 19. 3.

Rheuma Update

Wiesbaden

26. 3.

**Frühjahrs-Symposion
des Rheumazentrums Württemberg**
Plochingen

Offene Fragen und Kontroversen in der Versorgung

Informationen:

Prof. Dr. med. Bernhard Hellmich,
Krankenhaus Plochingen
b.hellmich@kk-es.de

13. 5.– 14. 5.

BDRH-Kongress

Leipzig

25. 5.– 28. 5.

EULAR

London

13. 7.– 16. 7.

Rheumatologische Sommerakademie

Potsdam

www.rheumatologische-sommerakademie.de

31. 8.– 3. 9.

DGRH-Kongress

München

7. 9.– 10. 9.

Rheumatologische Sommerakademie

Haigerloch

www.rheumatologische-sommerakademie.de

5.– 9. 11.

ACR

Chicago

IMPRESSUM

Herausgeber:

Rheumazentrum Württemberg

Redaktion und wissenschaftliche Bearbeitung:

Prof. Dr. med. Ina Kötter

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: ina.koetter@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.