

Rheuma Forum

Herausgegeben vom RHEUMAZENTRUM WÜRTTEMBERG

EDITORIAL

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

mit dem Titel „Despair on disparities“ (*Ann Rheum Dis* 68: 1657–58, 2009) greifen die Autoren Loreto Carmona und Estibaliz Loza ein wichtiges Thema auf. Sie nehmen Bezug auf den Artikel „Disparities in rheumatoid arthritis disease activity according to gross domestic product in 25 countries in the QUEST-RA database“ (*Ann Rheum Dis* 68: 1666–72, 2009, T. Sokka et al.), und warnen vor einer möglichen Ungleichheit bei der Behandlung von RA Patienten.

Das internationale Forscherteam sammelte Daten von 6.004 Patienten aus 70 rheumatologischen Einrichtungen in 25 Ländern und fand einen klaren Zusammenhang zwischen Bruttoinlandsprodukt (BIP) und dem klinischen Status der Patienten. In jedem der 25 beteiligten Ländern wurden drei und mehr Rheumatologen beauftragt, 100 fortlaufende Patienten in die Studie einzuschließen. Daten des Internationalen Währungsfonds aus dem Jahr 2005 dienten als Basis. Staaten mit einem pro-Kopf-BIP <11.000 US-Dollar galten als Niedrig-BIP-Länder, mit einem pro-Kopf-BIP >24.000 US-Dollar als Hoch-BIP-Länder.

Obwohl im vorigen Jahrhundert das eigentliche Problem von gesundheitlichen Ungleichheiten noch in strukturellen Defiziten des jeweiligen Gesundheitssystems begründet lag bzw. darin, als Patient überhaupt Zugang zum Gesundheitsangebot zu erlangen, konnten Sokka et al. solche Probleme in vorliegender Studie überhaupt nicht feststellen. Alle Patienten in allen 25 Ländern hatten rasch einen Rheumatologen gefunden, 88%–100% der Patienten erhielten krankheitsmodifizierende Medikamente (DMARD), davon 89–98% Methotrexat (MTX).

Auch therapieassoziierte Daten waren bei reichen und armen Ländern ähnlich: ein ca. um 9 Monate verzögerter Beginn einer DMARD-Therapie, Anzahl

der eingenommenen DMARDs (2,8 vs. 2,5), Einnahme von MTX (86 vs. 84%), Dauer der MTX-Einnahme im Verhältnis zur Gesamt-Krankheitsdauer (32% vs. 30%).

Der eindrucksvollste Unterschied war insbesondere in der Krankheitsaktivität (DAS 28) zwischen armen und reichen Ländern festzustellen. Auch bei Patienten, die Biologika erhielten, zeigte sich bei der Krankheitsaktivität ein signifikanter Unterschied, was bedeutet, dass neben Einkommen auch andere, beispielsweise soziale, kulturelle oder bildungspolitische Faktoren eine Rolle spielen dürften. Unter Umständen ist auch der Umgang mit den Medikamenten sowie die Engmaschigkeit der Behandlung von gewisser Relevanz.

Die Autoren verweisen auf ein Zitat Virchows aus dem Jahre 1848 „Medizinischer Fortschritt wird eventuell das Menschenleben verlängern. Mit der Verbesserung der sozialen Verhältnisse kann dieses Ziel schneller erreicht werden“.

Doz. Dr. Ilhan Günaydin
Koordinator Rheumazentrum Württemberg

INHALT

| | |
|-------------------------------------|----|
| ▪ Aktuelles aus der Fachliteratur | 3 |
| ▪ Nachrichten aus dem Rheumazentrum | 17 |
| ▪ Kongresse und Veranstaltungen | 18 |
| ▪ Impressum | 18 |

N Engl J Med 361: 756–65, 2009

Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis

Denosumab als Frakturprävention bei postmenopausalen Frauen

S. R. Cummings, J. San Martin, M. R. McClung et al.

Zusammenfassung

Ziel: Denosumab ist ein vollhumaner monoklonaler Antikörper, der auf den RANK-Ligand (Receptor Activator of Nuclear Factor-Kappa-B-Ligand) abzielt und dessen Bindung an RANK blockiert, was die Entwicklung und Aktivität von Osteoklasten hemmt, den Knochenabbau reduziert und die Knochendichte erhöht. Mit seinen besonderen Eigenschaften kann Denosumab bei der Behandlung von Osteoporose eingesetzt werden.

Methoden: In die Studie eingeschlossen wurden 7.868 Frauen im Alter zwischen 60 und 90 Jahren, die einen Knochenmineraldichte T-Score von weniger als -2,5 aber nicht weniger als -4,0 an der Lendenwirbelsäule oder der Gesamthüfte hatten. Die Probanden erhielten über einen Zeitraum von 36 Monaten alle sechs Monate entweder 60mg Denosumab oder Placebo subkutan verabreicht. Der primäre Endpunkt war ein neuer Wirbelkörperbruch. Sekundäre Endpunkte waren nicht-vertebrale Frakturen und Hüftfrakturen.

Ergebnisse: Im Vergleich zu Placebo reduzierte Denosumab das Risiko neuer radiographischer Wirbelkörperbrüche mit einer kumulativen Inzidenz von 2,3% in der Denosumab-Gruppe versus 7,2% in der Placebo-Gruppe (Risk-Ratio, 0,32; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,26–0,41; $p < 0,001$) – eine relative Verminderung von 68%. Denosumab reduzierte das Risiko für eine Hüftfraktur mit einer kumulativen Inzidenz von 0,7% in der Denosumab-Gruppe versus 1,2% in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio [HR] 0,60; 95% CI 0,37–0,97; $p = 0,04$) – eine relative Verminderung von 40%. Denosumab reduzierte auch das Risiko für nicht-vertebrale Frakturen, mit einer kumulativen Inzidenz von 6,5% in der Denosumab-Gruppe versus 8,0% in der Placebo-Gruppe (HR 0,80; 95% CI 0,67–0,95; $p = 0,01$) – eine relative Verminderung von 20%. Es kam zu keinem Risikoanstieg für Krebs, Infektion, kardiovaskuläre Erkrankungen, verzögerter Frakturheilung oder Hypokalzämie und es gab keinen Fall von Kieferosteonekrose und keine unerwünschten Ereignisse durch die Denosumab-Injektionen.

Schlussfolgerung: Denosumab zweimal jährlich subkutan über 36 Monate verabreicht ist assoziiert mit einer Reduktion der Risiken für vertebrale und nicht-vertebrale Frakturen sowie Hüftfrakturen bei Frauen mit Osteoporose.

Kommentar

Osteoporose gewinnt aufgrund der wachsenden und immer älter werdenden Bevölkerung zunehmend an Bedeutung. Jährlich werden in Deutschland mehr als 300.000 Knochenbrüche gezählt und die damit verbundenen Krankheitskosten von rund 5 Mrd. Euro stellen eine enorme sozioökonomische Belastung dar. Von der Weltgesundheitsorganisation WHO wurde die Osteoporose daher als ein vorrangiges Gesundheitsproblem eingestuft.

Einen entscheidenden Fortschritt im Verständnis der Knochenbiologie stellte die Entdeckung des RANK-Ligand Signalwegs dar. Als Signalüberträger von Osteoblasten zu Osteoklasten fungiert RANK-Ligand (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B Ligand), ein TNF-verwandtes Zytokin. RANK-Ligand bindet an RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B) Rezeptoren auf der Oberfläche von Präosteoklasten. Infolgedessen kommt es zur Umwandlung der Vorläuferzellen in aktive knochenresorbierende Osteoklasten – was langfristig zur Osteoporose führt.

Denosumab, ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, wurde unter anderem für die Behandlung der postmenopausalen Osteoporose entwickelt. Es bindet sich spezifisch an den RANK-Liganden und führt – wie das endogene Osteoprotegerin – zur Hemmung des Schlüsselregulators der Osteoklastenbildung.

Die Ergebnisse der FREEDOM-Studie (Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis every six Months) zeigten ein um 68% verringertes Risiko für Wirbelkörperfrakturen bei Frauen, die halbjährlich eine supkutane Injektion mit Denosumab erhielten, verglichen mit Frauen, denen Placebo verabreicht wurde. Zudem war in der Denosumab-Gruppe das Risiko einer Hüftfraktur um 50% und das Risiko für non-vertebrale Frakturen um 20% reduziert. Das Ausmaß der Risikoreduktion für vertebrale Frakturen scheint dem bei Zoledronsäure ähnlich zu sein. Es gab keine Fälle von Kieferosteonekrosen und die Nebenwirkungsereignisse waren bis auf die Hautentzündungen (0,4% vs. $< 0,1\%$) mit der Placebo-Gruppe vergleichbar.

Die Beeinflussung des RANK-Ligand-Signalwegs mit Denosumab bietet – bei gutem Verträglichkeitsprofil – einen vielversprechenden neuen Ansatz zur Behandlung der Osteoporose.

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

Rheumatology 48:1107–10, 2009

Hepatotoxicity rates do not differ in patients with rheumatoid arthritis and psoriasis treated with methotrexate.

Die Hepatotoxizität von Methotrexat unterscheidet sich nicht bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Psoriasis

H. Amital, Y. Arnson, G. Chodick et al.

Zusammenfassung

Hintergrund: Bisher ging man davon aus, dass eine Hepatotoxizität unter Methotrexat (MTX) bei Patienten mit Psoriasis häufiger auftritt als bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA). Diese Annahme stützt sich auf Daten mit geringen Fallzahlen und Nachbeobachtungszeiten. Ziel dieser Studie war es, anhand einer Datenbank-Durchsicht, das Langzeitrisiko der Lebertoxizität bei Patienten mit RA oder Psoriasis zu vergleichen.

Methoden: Anhand einer großen retrospektiven Kohortenanalyse in Israel wurden Patienten mit RA (n=119) und Psoriasis (n=690) mit einer MTX-Therapie verfolgt. Leberfunktionsprüfungen erfolgten regelmäßig während der Nachbeobachtungszeit. Alle pathologischen Befunde werden in der Datenbank gespeichert.

Ergebnisse: Beide Gruppen zeigten eine Erhöhung der Leberenzymaktivität; prädisponierende Faktoren für einen Anstieg der Transaminasen waren weibliches Geschlecht und eine erhöhte kumulative MTX-Dosis (Hazard Ratio 1,46 bzw. 1,07; $p < 0,0001$). Das Alter oder Begleiterkrankungen hatten keinen Einfluss auf die Leberwertentwicklung. Es fand sich für keinen Leberwert ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit RA und Psoriasis.

Schlussfolgerung: Unsere Studie bestätigt die Ergebnisse früherer Studien zu Hepatotoxizitätsunterschieden einer MTX-Therapie bei Psoriasis bzw. RA nicht. Als einzigen signifikanten Risikofaktor für eine Lebertoxizität unter MTX fand sich das weibliche Geschlecht.

Kommentar

Methotrexat (MTX) ist weiterhin das mit Abstand am häufigsten verwendete Basistherapeutikum bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) und der Psoriasis bzw. Psoriasisarthritis (PsA). Die Lebertoxizität stellt die häufigste Abbruchursache dar. Ältere Studien zeigten die Gefahr der Entwicklung einer Leberzirrhose bei PsA-Patienten unter MTX mit bis zu 25% (Roeningk HH, J Am Acad Dermatol 1998) deutlich erhöht, wohingegen die Rate an Leberzirrhosen bei RA Patienten mit <2% angegeben wurde (Erickson AR, Arthritis Rheum 1995). Einschränkungen der bisherigen Studien waren die geringen Fall-

zahlen. Manche Empfehlungen zu MTX gehen daher so weit, eine Leberbiopsie vor Beginn einer Therapie und im Verlauf nach etwa 10–15 Gaben anzuraten.

In dieser Arbeit wurden nun mit Hilfe einer großen Datenbank insgesamt 809 Patienten mit einer MTX-Therapie nachverfolgt. Alter und Begleiterkrankungen waren in etwa gleich verteilt. Bei immerhin 45% der Patienten kam es zu Leberwerterhöhungen. Jedoch fand sich kein Unterschied zwischen den beiden Erkrankungen, lediglich das weibliche Geschlecht konnte als Risikofaktor identifiziert werden.

Einschränkend muss sicherlich erwähnt werden, dass in dieser Studie andere Ursachen für Leberwerterhöhungen wie z.B. Alkoholkonsum, Blutfette oder Virushepatitiden nicht berücksichtigt bzw. erhoben wurden.

Zusammenfassend ist es immer wieder wichtig, die Nebenwirkung der von uns als Rheumatologen verwendeten Substanzen näher zu beleuchten, insbesondere auch solcher Medikamente, die schon sehr lange auf dem Markt sind. Eine Leberbiopsie als Routinescreening vor einer MTX-Therapie ist sicherlich weder bei PsA- noch bei RA-Patienten notwendig; da jedoch bei bis zu 45% der Patienten Leberwerterhöhungen auftreten, ist auch weiterhin ein regelmäßiges Monitoring unbedingt empfehlenswert.

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

Ann Rheum Dis 68: 1696–700, 2009

Hand osteoarthritis in older women is associated with carotid and coronary atherosclerosis: the AGES Reykjavik study.

Osteoarthritis der Hand ist bei Frauen >65 Jahre assoziiert mit Arteriosklerose: die AGES-Reykjavik-Studie

H. Jonnsson, G. P. Helgadóttir, T. Aspelund et al.

Zusammenfassung

Zielsetzung: Es ergeben sich Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und Osteoarthritis. Um diese Hypothese zu testen, wurde das Vorkommen und der Schweregrad von Osteoarthritis der Hände verglichen mit dem Vorkommen von Arteriosklerose bei einer Population > 65 Jahre.

Patienten und Methoden: Die AGES-Reykjavik-Studie ist eine multidisziplinäre Studie der alternden Bevölkerung von Reykjavik. In dieser Studie mit 2.264 Männern

(mittleres Alter 76 Jahre, SD 6) und 3.078 Frauen (mittleres Alter 76 Jahre, SD 6) wurde der Schweregrad einer Osteoarthritis mit dem Vorkommen einer Arteriosklerose verglichen. Dies beinhaltete eine Messung der Intimadicke und Plaques der Arteria carotis, Koronarsklerose und Aortenverkalkung und das Vorkommen von Apoplex oder Myokardinfarkt.

Ergebnisse: Nach Ausschluss von Störfaktoren, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und Osteoarthritis mit einer Odds Ratio von 1,42 (95% Konfidenzintervall (CI) 1,14 bis 1,76, $p=0,002$) mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und einer Odds Ratio von 1,25 (95% CI 1,04 bis 1,49, $p=0,016$) mit Arteriosklerose der Carotiden. Arteriosklerose zeigte einen signifikanten linearen Zusammenhang zur Schwere der Osteoarthritis in der untersuchten Population bei Frauen ($p<0,001$ und $p=0,027$). Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang bei Männern. Trotz dieses Zusammenhangs zeigte sich bei der weiblichen Bevölkerung keine Erhöhung von kardiovaskulären oder cerebrovaskulären Ereignissen.

Zusammenfassung: Die Ergebnisse zeigen, einen linearen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer Osteoarthritis und dem Nachweis einer Arteriosklerose bei Frauen > 65 Jahre. Die Pathologie einer Osteoarthritis scheint im Vergleich zur Arteriosklerose ähnliche Komponenten zu haben. Prospektive Studien sollten helfen, diesen möglichen Zusammenhang zukünftig weiter abzuklären.

Kommentar

In dieser Studie (AGES Reykjavik) wurde der Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und Osteoarthritis untersucht. Es wurden 3.078 Frauen und 2.264 Männer eingeschlossen. In der weiblichen Gruppe zeigte sich eine positive Assoziation zwischen Arteriosklerose (Carotiden, KHK) und Osteoarthritis. Dieser Zusammenhang stellte sich linear dar: mit zunehmendem Schweregrad der Osteoarthritis zeigte sich zunehmende Arteriosklerose. Bei den Männern zeigte sich keine signifikante Korrelation. Es ergab sich in keiner der beiden Gruppen ein Zusammenhang zwischen Osteoarthritis und kardiovaskulären oder cerebrovaskulären Ereignissen.

Diese Studie betont den Zusammenhang zwischen Arteriosklerose und deren Folgekrankheiten und deren Häufung bei Osteoarthritis. Wie auch bei rheumatoider Arthritis zeigt sich eine Korrelation zu kardiovaskulären Erkrankungen. Ob die entzündliche Aktivität alleine ein Risikofaktor darstellt oder welche weiteren Faktoren eine Rolle spielen, wird in dieser Arbeit nicht diskutiert.

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

Arthritis Rheum 60: 2531–40, 2009

Efficacy and tolerability of rituximab with or without PEGylated interferon alfa-2b plus ribavirin in severe hepatitis C virus-related vasculitis:

A long-term followup study of thirty-two patients

Effektivität und Verträglichkeit von Rituximab mit oder ohne PEGyliertes Interferon alfa-2b plus Ribavirin bei schwerer Hepatitis C Virus assoziierter Vaskulitis

B. Terrier, D. Saadoun, D. Sène et al.

Zusammenfassung

Einleitung: Die gemischte Kryoglobulinämie (MC) betrifft kleine und mittlere Gefäße und ist auf eine Akkumulation von B-Lymphozyten zurückzuführen, die ein pathogenes IgM mit Rheumafaktor-Aktivität produzieren. Die klinischen Manifestationen reichen vom sogenannten MC-Syndrom mit Purpura, Arthralgien, und Asthenie bis hin zu schwereren Läsionen mit neurologischer und renaler Beteiligung. Über 80% der Fälle einer MC assoziierten Vaskulitis sind mit einer Hepatitis-C (HCV) Infektion assoziiert. Die Behandlung besteht entweder in einer Viruselimination oder in einer Suppression des B-Zell-Armes der Immunreaktion. In über 60% kann eine Viruselimination mit der Kombination aus pegyliertem IFN-alpha2b (PEG-IFN-alpha2b) und Ribavirin (RIBA) erreicht werden, in 50% kommt es zu einer Befreiung von den Kryoglobulinen, und die klonale B-Zell-Expansion im Knochenmark wird in diesen Fällen ebenfalls eliminiert. Bei Patienten mit schwerer Organbeteiligung kann eine zusätzliche immunsuppressive Therapie erforderlich werden, ebenso bei Patienten mit fehlendem virologischem Ansprechen. Bisher wurden in diesen Fällen Glukokortikosteroide in Kombination mit Cyclophosphamid eingesetzt, in neuerer Zeit mehren sich die Daten über eine Wirksamkeit des CD20 Antikörpers Rituximab (RTX). Hier kam es in 60–70% zu einem kompletten klinischen Ansprechen, bei einem Drittel der Patienten kommt es zu einem Verschwinden der Kryoglobuline. Dies zeigt, dass eine parallele Medikation zur Viruselimination sinnvoll wäre. In einer Pilotstudie konnte diese Arbeitsgruppe bereits zeigen, dass mehr als 90% der mit der Kombination RTX/PEG-IFN-alpha2b/RIBA behandelten Patienten eine klinische Verbesserung zeigen, und in 2/3 sogar eine Vollremission erzielt wurde (1). Bei allen Patienten mit einer Vollremission verschwanden auch die Kryoglobuline. Ziel der aktuellen Studie war, die Ergebnisse der Pilotstudie zu bestätigen.

Material/Methoden: 32 konsekutive Patienten, 20 RTX mit PEG-IFN-alpha2b/RIBA (KOMBI-Gruppe), 21 ohne (RTX-MONO-Gruppe), zwischen 2004 und 2008. Elf von insgesamt 16 Patienten aus der Pilotstudie wurden hier eingeschlossen. Alle waren refraktär auf eine alleinige antivirale Therapie gewesen. Zwölf Patienten

ten wurden nur mit RTX behandelt, weil sie zuvor mehr als 2 antivirale Therapien ohne Effekt erhalten oder nicht vertragen hatten bzw. Kontraindikationen gegen IFN bestanden. Einschlusskriterien: chronisch aktive Hepatitis-C-Infektion, schwere vaskulitische Organbeteiligung und mindestens 6 Monate Nachbeobachtung nach RTX. Keiner der Patienten war mit RTX vorbehandelt. Die Dosis von PEG-IFNalpha2b betrug 1,5ug/**Woche** sc., von RIBA 600–1200mg/Tag oral und von RTX 375mg/m² wöchentlich **x4**. Die antivirale Therapie wurde 1 Monat nach der letzten RTX-Infusion begonnen. Elf Patienten erhielten parallel zu RTX Glukokortikosteroide, 7 wegen lebensbedrohlicher Vaskulitismanifestationen, 3 wegen akutem Nierenversagen. Eine Verbesserung wurde als Verbesserung von mindestens 50% der klinischen Manifestationen definiert, komplette Remission als Fehlen klinischer Manifestationen. Eine virale Remission wurde als Abwesenheit von detektierbarer Virus RNA in der **Polymerase-Kettenreaktion (PCR)** definiert, eine Verbesserung als 50%ige Abnahme, und eine immunologische Remission als Verschwinden der Kryoglobuline, eine Verbesserung als Abnahme um 50% oder mehr.

Ergebnisse: Es wurden 2 unterschiedliche Patientengruppen analysiert: 1) Patienten ohne vorherige RTX oder IFN/RIBA Therapie (n=9) und Patienten mit Therapierefraktärität unter oder Rezidiv nach vorheriger antiviraler Therapie (n=11) und 2) RTX-Monotherapie bei Patienten, die Kontraindikationen für eine antivirale Therapie aufwiesen oder die diese nicht tolerierten (n=12). 32 Patienten mit HCV assoziierter Vaskulitis wurden eingeschlossen, 14 Männer und 18 Frauen (mittleres Alter 59 Jahre). Acht Patienten (25%) hatten ein B-Zell Non-Hodgkin Lymphom (4 Marginalzonen-, 1 lymphozytisches, 1 lymphoplasmazytisches, 1 diffus großzelliges und 1 splenisches). Bis auf 3 hatten alle Patienten eine MC, 47% der Patienten hatten GOT Erhöhungen >1,3X Norm.

Effektivität der Behandlung: Klinische Verbesserungen wurden nach 6,8±4,7 Monaten in der KOMBI-Gruppe und nach 3,5±1,3 Monaten in der RTX-MONO-Gruppe gesehen, ein immunologisches Ansprechen in 7,0±3,3 bzw. 5,0±2,1 Monaten. Es wurde kein Unterschied bezüglich klinischem, immunologischem und viralem Ansprechen für beide Therapiemodi zwischen Patienten ohne vorherige antivirale Therapie oder denen mit Resistenz oder Unverträglichkeiten gesehen. Allerdings gab es einen Trend hin zu mehr kompletten Remissionen bei den auf die antivirale Therapie resistent/rückfälligen Patienten (p=0,007). Bei 96% der Patienten wurde eine komplette B-Zell-Depletion erreicht (26 von 27 Patienten – für 5 Patienten standen keine Daten zur Verfügung). Die B-Zellen begannen sich im Mittel nach 6 Monaten zu erholen, in der KOMBI-Gruppe dauerte es tendenziell länger, als in der RTX-

MONO-Gruppe. Für beide Gruppen zeigte sich ein signifikanter Abfall der Kryoglobuline von 1,03g/l auf 0,23g/l nach 6 Monaten und 0,26 am Beobachtungsende (p<0,001). In 59% verschwanden die Kryoglobuline, in 34% fielen sie unter 50% des Ausgangswertes ab. C4-Komplement stieg von 0,08 nach 6 Monaten auf 0,17 und zu Beobachtungsende auf 0,16 an (p>0,001). Die Rheumafaktor-Titer fielen signifikant ab (p=0,003). Die IgM-Spiegel fielen ebenfalls signifikant ab (p=0,004). HCV Viruslast: diese fiel in der KOMBI-Gruppe von 5,8 auf 2,3 log Kopien/ml ab (p>0,001), 11 von 20 (55%) der Patienten hatten eine komplette Remission. In der RTX-MONO-Gruppe fiel die Viruslast von 6,1 auf 5,4 ab und stieg schlussendlich wieder auf 6 an (nicht signifikant). Keiner der Patienten in der RTX-MONO-Gruppe hatte ein anhaltendes virologisches Ansprechen. Die GOT-Spiegel blieben in beiden Gruppen stabil. Drei Patienten verstarben, 1 an hepatozellulärem Karzinom, 1 an progredienter AZ Verschlechterung, 1 aus unbekannter Ursache.

Klinisches und immunologisches Rezidiv und Wiederbehandlung mit RTX: Nach einer mittleren Nachbeobachtung von 23 Monaten (6–44) hatten 7 Patienten ein klinisches Rezidiv (22%), davon 3 (15%) der 20 der KOMBI-Patienten und 4 (33%) RTX-MONO-Patienten (p=0,34), im Mittel 18 Monate nach der RTX-Gabe. Elf Patienten hatten ein immunologisches Rezidiv (5 KOMBI, 6 MONO, 15 Monate nach RTX). Alle klinischen Rezidive waren mit einem immunologischen Rezidiv assoziiert. Alle 11 waren HCV RNA positiv auch nach der Behandlung. Sechs Patienten erhielten wieder RTX, einer von diesen hatte nur ein immunologisches Rezidiv. Vier dieser Patienten hatten zuvor RTX-MONO erhalten, 2 KOMBI. Zwei Patienten erhielten bei der Re-Therapie 2×1.000mg RTX nach RA Schema. Bei der Re-Therapie wurden 2 Patienten zusätzlich antiviral behandelt, 2 mit GC, 1 mit CYC und 1 mit MTX. Alle Patienten erreichten eine komplette klinische Remission, 3 (50%) hatten ein komplettes immunologisches Ansprechen und 50% ein partielles immunologisches Ansprechen.

Verträglichkeit der Therapie: 75% der Patienten (24) vertrugen RTX gut. Sechs bekamen eine Serumkrankheit, 2 Neutropenie, 1 **Varizella-Zoster-Virus (VZV)** Infektion. In der KOMBI Gruppe musste die antivirale Therapie bei 5 Patienten unterbrochen werden (2 hämatologische Toxizitäten, eine Hautpsoriasis, 1 hepatozelluläres Karzinom, 1× schlechte Compliance).

Diskussion: Auffällig war die gute Verträglichkeit von RTX, die Assoziation von fehlender virologischer Kontrolle und Rezidiv, und die gute Effektivität wiederholter RTX-Gaben. Insgesamt war das Ansprechen in der KOMBI-Gruppe (95% klinisches Ansprechen) besser als in der MONO-Gruppe (67%). Insbesondere das virologische Ansprechen war in der KOMBI-Gruppe signifikant bes-

ser. Die Effektivität beider Therapien unterschied sich nicht zwischen antiviral vorbehandelten und nicht vorbehandelten Patienten. Alle klinischen und immunologischen Rezidive waren mit einer fehlenden Elimination der Viren assoziiert. Dies zeigt, dass eine Kombination des RTX mit antiviraler Therapie wichtig ist, um Rezidive zu vermeiden. Das Ansprechen war ebenfalls mit dem Ausmaß der B-Zell-Depletion und Rezidive mit frühzeitigem Wiederauftreten der B Zellen assoziiert. Von den Patienten mit B-Zell-Rekonstitution und fehlender Viruselimination hatten 57% ein klinisches Rezidiv und 100% ein immunologisches Rezidiv, während keiner der Patienten mit B-Zellrekonstitution und anhaltender Viruselimination ein Rezidiv erlitt.

Die Re-Therapie war genauso effektiv wie die primäre RTX-Therapie. Es erhebt sich allerdings die Frage, wie sinnvoll eine Erhaltungstherapie mit RTX bei Patienten mit fehlender Viruselimination ist.

Bei 3/4 der Patienten war die Verträglichkeit der Therapie gut. Die schwerste und häufigste Nebenwirkung war das Auftreten einer Serumkrankheit. Patienten mit RTX ohne antivirale Therapie hatten keinen Anstieg der Viruslast und nur einen minimalen Anstieg der GOT – das wird als positives Anzeichen für die Sicherheit der RTX Gabe gesehen.

Eine kürzliche Metaanalyse ergab ein gutes Ansprechen der RTX-Therapie bei kryoglobulinämischer Vasculitis in 80–93% der Patienten und 39% Rezidive, erfolgreiche Re-Therapie in 57% (2).

Schlussfolgerung: RTX ist eine effektive Behandlung der HCV assoziierten Vaskulitis, insbesondere in der Kombination mit PEG-IFNalpha2b und RIBA. Rezidive sind mit unzureichender Kontrolle der Viruslast assoziiert, wiederholte RTX Infusionen haben den gleichen guten Effekt wie die Primärtherapie.

Kommentar

Dies ist die erste größere, prospektive Studie, die allerdings nicht randomisiert, die Effektivität und Nebenwirkungen von RTX bei kryoglobulinämischer Vaskulitis berichtet. Neu und von dieser französischen Arbeitsgruppe erstbeschrieben ist die Kombination des RTX mit der klassischen antiviralen Therapie PEG-IFN alpha2b plus RIBA. Diese erwies sich als erstaunlich gut verträglich, mit dem Vorteil, dass durch die Viruselimination Rezidive verhindert werden können.

Leider sind die Patientenkollektive- dies ist sicher der Seltenheit der Erkrankung geschuldet – heterogen (Patienten mit antiviraler Vortherapie und Therapieversagen oder -unverträglichkeit bzw. Kontraindikationen versus Patienten ohne antivirale Vortherapie), zudem hatten einige Patienten B-Zell-Lymphome.

Über die Therapie letzterer und das Ergebnis wird leider nicht weiter berichtet, ebenso wenig darüber, ob die RTX-Indikation nicht teilweise aus der Indikation des Lymphoms heraus gestellt wurde. Des Weiteren wird nicht darauf eingegangen, wie viele Patienten den für die Effektivität der antiviralen Therapie prognostisch negativen HCV Genotyp 1 hatten. Dies hat aber Auswirkungen auf die Möglichkeit der Viruselimination, und somit auf die Rezidivfreiheit. Diese Patienten werden sicher weiterhin schwer zu therapieren sein und möglicher Weise, trotz der persistenten HCV-Infektion, eine dauerhafte Immunsuppression, vielleicht auch wiederholte RTX-Monotherapien benötigen.

Insgesamt eine wichtige Arbeit, die aber gerade bezüglich der Langzeitprognose einer RTX-Monotherapie bei Patienten, die nicht auf die antivirale Therapie ansprechen oder diese nicht vertragen, noch viele Fragen offen lässt (eine vollständige Viruselimination kann bei Genotyp 1 Patienten nur in ca. 50% erreicht werden, obwohl dies leider mit 60% aller Infektionen der häufigste Genotyp ist).

Literatur:

- 1) Saadoun D et al.: Rituximab combined with Peg-interferon-ribavirin in refractory hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia vasculitis. *Ann Rheum Dis* 67:1431–6, 2008
- 2) Cacoub P et al., Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) treatment for cryoglobulinaemic vasculitis: where do we stand? *Ann Rheum Dis* 67:283–287, 2008

Prof. Dr. I. Kötter, OÄ
Med. Klinik und Poliklinik II
Tübingen

Arthritis Rheum 60: 2861–9, 2009

No increased occurrence of ischemic heart disease prior to the onset of rheumatoid arthritis

Keine erhöhte Prävalenz einer ischämischen Herzerkrankung vor Beginn einer rheumatoiden Arthritis

M. E. Holmqvist, S. Wedrén, L. T. Jacobsson et al.

Zusammenfassung

Zielsetzung: Untersuchung der Bedeutung einer eventuellen gemeinsamen Ätiologie von rheumatoider Arthritis (RA) und ischämischer Herzerkrankung (IHD) bezüglich des bekannten erhöhten kardiovaskulären Risikos bei Patienten mit RA, ermittelt durch die Untersuchung der Prävalenz der IHD bis zum Zeitpunkt des Auftretens erster Symptome der RA.

Patienten und Methoden: Die Prävalenzen einer IHD, eines Myokardinfarkts (MI) und einer Angina pectoris (AP) vor Beginn von RA-Symptomen wurden in 2 großen Populations-basierten Fall-Kontroll-Studien ermittelt. Hierfür wurden Patienten mit neu diagnostizierter RA gemäß den ACR-Kriterien im Rahmen des Schwedischen „Early Arthritis Register“ (EAR), der Schwedischen „Epidemiologic Investigation of Rheumatoid Arthritis“ Fall-Kontroll-Studie (EIRA) sowie Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung herangezogen. Informationen über IHD, MI und AP wurden aus dem nationalen „Hospital Discharge Register“ und aus Selbstberichten gewonnen. Odds Ratios (OR) und 95%-Konfidenz-Intervalle (95%CI) wurden berechnet, um die Prävalenz eines IHD/MI/AP-Ereignisses unter RA-Patienten mit demjenigen in der Allgemeinbevölkerung zu vergleichen.

Ergebnisse: Eine erhöhte Prävalenz eines IHD-, MI- oder AP-Ereignisses vor Beginn der RA-Symptome konnte nicht nachgewiesen werden, unabhängig davon, ob IHD-Daten aus dem Hospital Discharge Register oder selbst-berichtet verwendet wurden. In ersterem lag die OR einer IHD bei 1,0 (95%CI 0,9–1,1), eines MI bei 1,0 (95%CI 0,9–1,1) und einer AP bei 1,0 (95%CI 0,9–1,2).

Schlussfolgerung: Gemeinsame Risikofaktoren oder Suszeptibilitäten einer RA und einer IHD tragen vermutlich weniger zu dem erhöhten IHD-Risiko bei Patienten mit manifester RA bei. Dennoch können gemeinsame Risikofaktoren, die eine längere Latenz bis zur Manifestation einer IHD bedingen könnten, nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

Kommentar

Bekanntermaßen sind RA-Patienten einem erhöhten Risiko einer vorzeitigen kardiovaskulären Mortalität, vornehmlich durch eine IHD, ausgesetzt. Dieses Ri-

siko kann nicht vollständig durch die traditionellen Risikofaktoren (RF) einer IHD wie Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus oder Hyperlipidämie, erklärt werden, so dass andere Risikofaktoren wie die entzündliche Aktivität der RA selbst angeschuldigt werden. Nun lassen jedoch gemeinsame genetische RF von RA und IHD und eine unabhängige Assoziation zwischen HLA-DRB1 „shared epitope“ (SE) und dem IHD-Risiko bei RA vermuten, dass dieses erhöhte IHD-Risiko bei RA auch eine gemeinsame Ätiologie von RA und IHD reflektieren könnte. Eine korrekte Zuordnung des erhöhten IHD-Risikos bei RA hätte therapeutische Konsequenz: bestünde eine Ursache-Wirkungs-Assoziation zwischen RA und IHD nämlich in einer aggressiveren Therapie, würde ein auf einer gemeinsamen Ätiologie beruhendes erhöhtes IHD-Risiko dadurch jedoch nicht erniedrigt.

Um also den relativen Beitrag einer kausalen Assoziation von dem eines auf dem Boden einer gemeinsamen Ätiologie bedingten erhöhten IHD-Risikos bei RA-Patienten zu differenzieren, wurden zwei große Kohorten-Studien in Schweden genutzt, im Rahmen derer eine RA kurz nach Beginn von RA-Symptomen (im Median 6,3 Monate) diagnostiziert wurde, und diese mit zwei Allgemeinbevölkerungskohorten verglichen. Untersucht wurden dabei das erhöhte IHD-Risiko nach RA-Diagnose und das relative Risiko einer IHD bis zum Diagnosezeitpunkt. In Subgruppen-Analysen wurde die Bedeutung des (Nicht-)Vorhandenseins von Rheumafaktor, anti-CCP-Antikörper oder SE untersucht.

In der EAR-Studie wurden dabei 8.454 RA-Patienten mit 42.267 Kontrollen verglichen, in der EIRA-Fall-Kontroll-Studie 2.025 RA-Patienten mit 2.760 Kontrollen. Durch Vergleich dieser Daten mit denjenigen des Schwedischen Krankenhaus-Entlass-Registers anhand der ICD-Diagnosen bzw. Vorlage eines umfangreichen Fragebogens zu vorbestehender CV-Morbidität sowie Cox proportional Hazard-Modellen konnte zwischen IHD-Ereignissen vor und nach RA-Manifestation differenziert werden. Zusammenfassend konnte in beiden Kohortenstudien (erneut) das erhöhte IHD-Risiko nach Diagnose einer RA bestätigt werden. Hingegen zeigte sich in beiden Studien keine erhöhte IHD-Prävalenz vor der RA-Diagnose, auch nicht nach Adjustierung nach entsprechenden CV-RF, Rheumafaktor, anti-CCP-AK oder SE.

Die Studie steht im Widerspruch zu einer Mayo-Klinik-Studie von 2005, im Rahmen derer 603 RA-Patienten von 1955 bis 1995 mit Kontrollen bezüglich der IHD-Inzidenz verglichen und eine erhöhte MI-Prävalenz vor Erfüllung der ACR-Kriterien der

RA detektiert wurde. Der Unterschied der Ergebnisse der beiden Studien könnte darin begründet sein, dass in der Mayo-Studie die vermehrten IHD-Ereignisse zu einem Zeitpunkt auftraten, zu dem zwar RA-Symptome, jedoch noch nicht die Klassifikationskriterien gemäß ACR erfüllt waren. Die vorliegende Studie hingegen umfasste Patienten ab dem ersten RA-Symptom mit einer Latenz zwischen Erstsymptom und Diagnosestellung von <18 Monate (Median 6,3 Monate).

Dies ist somit die erste Studie zur Frage einer IHD-Prävalenz vor Auftreten von RA-Symptomen. Die Autoren schlussfolgern, dass – nachdem vor Auftreten von RA-Symptomen keine erhöhte IHD-Prävalenz nachgewiesen werden konnte – die RA einen unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten einer IHD darstellt.

In der Konsequenz muss das über die traditionellen CV-RF hinausgehende erhöhte CV-Risiko bei RA-Patienten weiterhin als Ausdruck der Krankheitsaktivität interpretiert und somit über eine entsprechend adaptierte RA-Therapie beeinflusst werden.

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

J Rheumatol 36: 2290–7, 2009

Noninfectious ascending aortitis:
a case series of 64 patients

Nicht-infektiöse ascendierende Aortitis: Eine Fallserie mit 64 Patienten.

K. P. Liang, V. R. Chowdhary, C. J. Michet et al.

Zusammenhang

Ziel: Identifikation der klinischen Präsentation und der histopathologischen Charakteristika der nicht-infektiösen ascendierenden Aortitis (NIAA).

Methoden: Es wurde eine retrospektive Analyse von Akten und Pathologiebefunden von Patienten mit NIAA durchgeführt, bei denen zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 28. Februar 2006 in der Mayo-Klinik ein Aneurysma der ascendierenden Aorta resiziert wurde. Klinische und pathologische Daten wurden gesammelt, inklusive demographische Daten, klinisches Bild, Laborparameter, Befunde in der Bildgebung, Histologie, Komplikationen, Therapie und Therapieergebnis.

Ergebnisse: 64 Patienten (50% Frauen) wurden identifiziert; die Mehrheit war kaukasischer Abstammung (83%) und in höherem Lebensalter (durchschnittliches

Alter 69,1 Jahre). Bei Erstvorstellung hatten 45% Symptome, die durch das Aneurysma bedingt waren, 33% waren asymptomatisch, 12,5% hatten Allgemeinsymptome, 4,7% hatten Symptome, die mit den Schädelarterien in Verbindung gebracht wurden, und 9,4% hatten Beschwerden wie bei einer Polymyalgia rheumatica (PMR). Die Mehrheit (81%) hatten eine „isolierte“ Variante ohne rheumatologische Anamnese. Die mittlere präoperative Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) betrug $16,2 \pm 23,3$ mm/h, (n=20). Zusätzliche Pathologika in der Bildgebung der Gefäße wurden bei 72% der Patienten gesehen, inklusive Stenosen und/oder Ektasien von größeren Ästen der Aorta sowie thorakale oder abdominelle Aneurysmen der descendierenden Aorta. Riesenzellen wurden in 71,9% der Fälle gefunden. Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 15,4 Monate, in denen sechs (9,4%) Patienten verstarben. Nur 22 (34%) Patienten erhielten Glucokortikosteroide, wobei der Effekt auf die Entwicklung von Aneurysmarezidiven, Ruptur oder Dissektion unklar war.

Schlussfolgerung: Nichtinfektiöse ascendierende Aortitis tritt häufig sogar ohne Anamnese, Symptome oder Zeichen einer Riesenzellerteritis (RZA) oder einer PMR auf. Die Diagnose einer NIAA sollte eine engmaschige Überwachung zur Folge haben, da eine Mehrheit der Patienten zusätzliche Gefäßpathologien aufweist. Mehr Studien sind erforderlich, um optimale Strategien zur Überwachung, Diagnostik und Therapie der NIAA zu erarbeiten, die vielleicht eine klinische Entität darstellt, die sich von der klassischen RZA unterscheidet.

Kommentar

Nichtinfektiöse Aortitis der ascendierenden Aorta kann bei etlichen rheumatologischen Krankheitsbildern auftreten, wie zum Beispiel bei RZA, Takayasu-Arteriitis, rheumatoider Arthritis und Spondyloarthritiden. Bei Patienten mit RZA in der Anamnese treten in circa 18–27% der Fälle Komplikationen an großen Blutgefäßen auf. Eine NIAA kann auch ohne die klassischen Symptome einer RZA oder einer PMR auftreten und wird dann oft zufällig durch die Operation eines Aortenaneurysmas diagnostiziert.

Die NIAA wird zunehmend als Ursache von Gefäßkomplikationen erkannt. Ob es sich um eine tatsächlich isolierte Vaskulitis der ascendierenden Aorta oder um eine Spätkomplikation bzw. das ausgebrannte Stadium oligosymptomatischer Formen einer systemischen RZA handelt, ist Gegenstand der Diskussion. Im Gegensatz zur klassischen RZA sind die Patienten meist asymptomatisch und der Nutzen einer Glucokortikosteroid-Therapie ist fraglich. Es wurde sogar spekuliert, dass die NIAA allein durch eine Operation geheilt werden kann.

Die verbesserte Bildgebung mit Magnetresonanztomographie (MRT) oder PET/CT lässt uns zunehmend diese Entität erfassen, über Epidemiologie und Prognose ist bislang aber nur wenig bekannt. Die vorliegende Studie liefert hierfür erste Ergebnisse.

Bei 8,4% der Operationen von ascendierenden thorakalen Aneurysmen fanden die Autoren eine Aortitis (die genannten 64 Patienten), eine Prävalenz, die sich mit älteren Studien deckt. Bei lediglich einem dieser Patienten wurde in der körperlichen Untersuchung der klassische Befall einer RZA des älteren Menschen, nämlich die Arteriitis temporalis gefunden. Diese verursacht aber auch in den allermeisten Fällen derart schwere Symptome, dass es kaum vorstellbar ist, dass man sie erst als Zufallsbefund anlässlich einer Aneurysma-Operation findet. Diese Einschätzung wird auch von folgender Beobachtung der Autoren gestützt: Bei 6 Patienten wurden Biopsien der Temporalarterien durchgeführt, bei 4 Patienten bereits präoperativ und bei 2 postoperativ. Drei der Patienten mit präoperativer Biopsie hatten bekanntermaßen eine Arteriitis temporalis. Von diesen Patienten stammen die positiven Biopsieergebnisse. Alle anderen Biopsien, also auch die postoperativen, fielen negativ aus.

In der histologischen Aufarbeitung wurden bei 71,9%, wie erwähnt, Riesenzellen und trotz des medianen Alters der Patienten nur bei einem Drittel Artherosklerose gefunden. Artherosklerose spielt sich bekanntermaßen auch viel eher an der abdominalen als an der ascendierenden Aorta ab. Die Autoren fanden für ihre Population heraus, dass Patienten, die aufgrund eines Aneurysmas mit RZA operiert wurden, signifikant weniger Artherosklerose hatten. Anders herum hatten Patienten, die sich mit typisch kardiovaskulären Symptomen vorstellten, mehr Artherosklerose. Diese Zusammenhänge waren zwar signifikant, sollten aber wegen der geringen Zahl an auswertbaren Fällen nicht überinterpretiert werden.

Ein weiteres Merkmal, das die NIAA von der klassischen RZA unterscheidet, stellt die fehlende Sturzsenkung dar. Die Blutsenkungsgeschwindigkeit war bei lediglich 2 Patienten erhöht.

Aufgrund des retrospektiven Designs der Studie konnten die Autoren ebenso wie frühere Studien nicht die Frage klären, ob Patienten von einer Glukokortikosteroid-Therapie profitieren haben.

Bei der vorliegenden Studie, handelt es sich um die erste Fallserie, die bei Patienten mit NIAA konsequent mit Computertomographie oder MRT nach weiteren Gefäßpathologien fahndete. Diese waren mit 72% häufig, was zum Anlass genommen werden sollte, bei neudiagnostizierten Patienten mit NIAA

einen ausführlichen Gefäßstatus zu erheben, auch wenn die Autoren nicht die Nachbeobachtungsdaten zum Verlauf dieser pathologischen Veränderungen liefern können. Interessanterweise zeigten Patienten mit zusätzlichen Gefäßpathologien oft das Befallsmuster, das von Patienten mit klassischer RZA oder Takayasu-Arteriitis gut bekannt ist, nämlich zusätzliche thorakale oder abdominelle Aneurysmen oder Ektasien der descendierenden Aorta, und Stenosen der Äste des Aortenbogens. Diese Tatsache macht es unwahrscheinlich, dass man die NIAA als ein isoliertes, d.h. auf Teile der Aorta begrenztes Geschehen betrachten kann, das man durch eine Operation heilen kann.

Handelt es sich vielleicht doch um eine Spätkomplikation atypischer Verläufe, die wir mittlerweile durch verbesserte Bildgebung und Aufmerksamkeit in früheren glukokortikoidresponsiven Stadien diagnostizieren bzw. diagnostizieren sollten? Eine Patientin mit langjährigem Fibromyalgie-Syndrom aus unserer Klinik zum Beispiel gab als einzige neue Beschwerde Reizhusten an. In der MRT zeigte sich die Aorta sowie sämtliche ihrer Äste hochentzündlich verändert. Hierbei handelt es sich zwar um ein seltenes Symptom bei RZA, aber gleichzeitig um das häufigste pulmonale. Die Patientin wies bei Erstdiagnose noch keinerlei Gefäßstenosen auf und profitierte hervorragend von Glukokortikosteroiden.

Vor dem Hintergrund dieser Studie ist es bemerkenswert, dass die letzten Jahre einen immensen Wissenszuwachs zur Rolle des angeborenen Immunsystems bei Gefäßerkrankungen wie den Vaskulitiden und auch der Arteriosklerose erbracht haben. So könnte der unterschiedliche Gefäßtropismus dieser Erkrankungen im Zusammenhang stehen mit gefäßspezifischen Profilen der Toll-like-Rezeptoren auf dendritischen Zellen in der Gefäßadventitia. Hierbei handelt es sich um Rezeptoren, die endogene und exogene Gefahrensignale erkennen und über Inflammasome Entzündung initiieren (*Pryshchep et al, Circulation 2008*). Dass die Grenzen zwischen Angiologie und Rheumatologie immer unschärfer werden, zeigt auch eine Studie, die den Einsatz von Anakinra, einem Interleukin-1-Antagonisten, bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung untersucht (*Crossman et al, Trails 2008*).

Andererseits kann die vorliegende Studie als Appell gelten, dass man weiter versucht, epidemiologisch Entitäten oder sogar Stadien ein und derselben Erkrankung voneinander abzugrenzen, die von gewissen Therapien profitieren oder eben nicht profitieren.

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

Ann Rheum Dis 68: 1119–24, 2009

Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects

Dosis-assoziierte Muster von Glukokortikoid-bedingten Nebenwirkungen

D. Huscher, K. Thiele, E. Gromnica-Ihle et al.

Zusammenfassung

Ziel: Es sollten mögliche Muster identifiziert werden, anhand von durch den Patienten selbst berichteten Gesundheitsproblemen, die in vermeintlichem Zusammenhang mit einer Kortikosteroidanwendung stehen könnten. Dabei sollten Dauer und Dosierung der Steroidtherapie berücksichtigt werden. Das Patientenkollektiv bestand aus unselektierten Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), die routinemäßig in rheumatologischen Ambulanzen und Praxen erfasst wurden.

Methoden: Es wurden Daten von 1.066 Patienten analysiert. Der klinische Status und die medikamentöse Therapie wurden von ärztlicher Seite dokumentiert, wohingegen Gesundheitsprobleme der letzten 6 Monate durch den Patienten anhand einer Liste mit möglichen Symptomen protokolliert wurden. Dabei wurde unterschieden zwischen RA-Patienten mit Prednisolon äquivalenten Tagesdosierungen >7,5 mg, 5–7,5 mg, <5 mg sowie nicht erfolgter Steroideinnahme für den Zeitraum der letzten 12 Monate.

Die Erfassung der Daten erfolgte durch die Kerndokumentation, einer 1997 ins Leben gerufenen nationalen Datenbank für rheumatologische Erkrankungen, an der zeitweise bis zu 88 rheumatologische Einrichtungen in Deutschland partizipierten. Seit 2004 erfolgen große Teile der Datenerhebung EDV-basiert und begleiten routinemäßig die Abläufe in den teilnehmenden rheumatologischen Zentren.

Resultate: Die Prävalenz von selbst berichteten Gesundheitsproblemen war am niedrigsten in der Gruppe der nichtsteroid-exponierten RA-Patienten und stieg mit zunehmender Kortison dosis an. Dabei ergaben sich zwei distinkte, Dosis assoziierte Muster. Ein „linearer“ Anstieg wurde gefunden bezüglich: Cushingoider Habitus (2,7% – ohne Steroide, 4,3%, bei Prednisolon < 5 mg/T, 15,8% bei Prednisolon zwischen 5 und 7,5 mg/T, 24,6% bei täglicher Einnahme >7,5 mg), Ekchymosis (analog dazu: 6,8%, 17,4%, 23,5%, 24,5%), Unterschenkelödeme (9,5%, 11,6%, 20,2%, 26,2%), Pilzinfektionen (4,5%, 5,8%, 6,6%, 8,2%) Auftreten von „Pergamentpapier“-Haut (3,2%, 10,1%, 15,8%, 21,3%), Kurzatmigkeit (9,5%, 10,1%, 12,6%, 16,4%) und Schlafstörungen (20,7%, 33,3%, 37,2%, 44,3%).

Daneben offenbarte sich ein „Schwellenwert“-Muster („threshold pattern“), welches ansteigende Häufigkeiten aufzeigen konnte, jenseits einer bestimmten Tagesdosierung. So ergaben sich Schwellenwerte für das Auftreten von Nebenwirkungen wie Glaukom, Depression/Antriebslosigkeit und arteriellem Hypertonus ab einer Dosis von 7,5 mg Prednisolonäquivalent. Gewichtszunahme und Epistaxis wurden ab 5 mg Prednisolon täglich beobachtet. Ein besonders niedriger Schwellenwert wurde bei Auftreten eines Kataraktes vorgefunden, bei Werten unterhalb 5 mg Prednisolonäquivalent täglich.

Diskussion: Die vorgefundenen Assoziationen stehen in Einklang mit biologischen Mechanismen sowie der klinischen Erfahrung. In Ermangelung von kontrollierten, randomisierten Studien zu Dosis abhängigen Steroidnebenwirkungen bei RA-Patienten scheinen die hier gezeigten epidemiologischen Daten einen wertvollen Nutzen für den alltäglichen Gebrauch von Kortikosteroiden darzustellen, insbesondere in Hinblick auf ein möglichst günstiges Kosten-Nutzen-Verhältnis für den betroffenen Patienten. Limitierungen der Aussagekraft der Daten sind zu nennen: Mehr als 80% der erfassten Patienten wurden zusätzlich mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMARD) behandelt, mehr als 90% nahmen generell andere Medikamente zusätzlich ein.

Eine weitere Limitierung ist in der Tatsache zu sehen, dass die sogenannten Gesundheitsprobleme durch den Patienten „genannt“ wurden, eine post-validierte Bestätigung von ärztlicher Seite fand nicht statt.

Kommentar

Die erfahrenen Kollegen unter uns werden die Ergebnisse der - zweifellos wertvollen - Studie bestätigen können. Eigentlich sollte es auch nicht verwundern, denn wenn man eine „Hauptwirkung“ bei niedrigen Steroiddosierungen anstrebt, sollte man auch Nebenwirkungen erwarten dürfen. Trotzdem überrascht die Tatsache, dass es zum einen zwei verschiedene Muster der Dosisassoziation gibt, zum anderen, dass bereits bei Dosierungen von unter 5 mg Prednisolon täglich sich z.B. das Risiko einer Kataraktentstehung in etwa verdreifacht, oder in der Gruppe zwischen 5 und 7,5 mg die Rate der Gewichtszunahme ungefähr verdoppelt.

Epidemiologische Studien haben trotz aller berechtigten Limitierungen ihren Stellenwert in der klinischen Forschung, insbesondere in der Rheumatologie, wo die Therapie des Patienten noch vor wenigen Jahren hauptsächlich auf ärztlicher Intuition und Empirie basierte. Dazu gehörte auch die Wahl der täglichen Kortison dosis. Selbstverständlich wird auch weiterhin jeder Patient und jede Patientin ein

individuelles Therapieregime erhalten, dennoch sollten Studien dieser Art genutzt werden, durch Kenntnis von Dosis assoziierten Nebenwirkungen die Therapieüberwachung optimaler gestalten und Langzeitfolgen besser abschätzen zu können.

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

J Rheumatol 36: 9; 1892–902, 2009

Does sonographic needle guidance affect the clinical outcome of intraarticular injections?

Beeinflusst die sonographisch gesteuerte Methodik das klinische Ergebnis einer intraartikulären Injektion?

W. L. Sibbitt Jr., A. Peisajovich, A. A. Michael et al.

Zusammenfassung

Ziel: Eine randomisierte, kontrollierte Studie sollte der Frage nachgehen, ob die unter sonographischer Kontrolle durchgeführte intraartikuläre Injektion Auswirkungen hätte auf das klinische Outcome des Eingriffes.

Patienten und Methoden: 148 schmerzhafte Gelenke wurden bezüglich der Punktionsmethode in zwei Studienarme (zu etwa gleichen Teilen bezüglich Alter, Geschlecht, Gelenkgröße, systemisch-entzündliche Grunderkrankung versus Osteoarthritis, Schmerzhöhe nach einer visuellen Analogskala [VAS] zu Beginn) randomisiert. Im ersten Arm wurde Triamcinolonacetonid mit der herkömmlichen Methode basierend auf Palpation der anatomischen Strukturen durch einen erfahrenen Rheumatologen in das Gelenk instilliert. In einem zweiten Arm erfolgte die Punktion ultraschallgesteuert durch Anwendung eines Hilfsgerätes (reciprocating procedure device), welches die bildunterstützte Gelenkpunktion durch eine Person erleichtert. Dabei wird mit einer Hand punktiert bzw. injiziert (Lokalanästhetikum und Steroid konsekutiv) während die zweite Hand den Schallkopf führt.

Das Outcome wurde durch Erfassung der subjektiven Schmerzangabe des Patienten – gemessen auf VAS – geprüft: Es wurden dabei folgende Werte erhoben: Ausgangsschmerz (baseline pain), Prozedur-bedingter Schmerz (procedural pain), Schmerzintensität nach 2 Wochen [absolut] und dessen Differenz zum Ausgangsschmerz [prozentual].

Resultate: Im direkten Vergleich zur konventionellen Methode konnte durch die ultraschallgestützte Methode bezüglich des Prozedur-bedingten Schmerzens eine Verbesserung von 43,0% gemessen werden ($p < 0,001$). Nach zwei Wochen konnte in der konventionellen Gruppe ein Abfall des VAS-Wertes von durchschnittlich 7,65 auf 2,99 ($-4,66$) erreicht werden in der Ultraschallgruppe hingegen eine Reduktion der mittleren Absolutwerte von 7,32 auf 1,24 ($-6,08$). Der Vergleich beider Methoden ergab eine prozentuale Verbesserung von 58,5% ($p < 0,004$) zu Gunsten der bildgestützten Methode. Einen signifikanten Schmerz (VAS per definitionem > 5 [Anmerkung: von 10]) hatten in der ersten Gruppe nach zwei Wochen immerhin noch 32,4% der Patienten, die „Non-Responder“ in der zweiten Gruppe betrug 8,1%.

Drei Patienten boten im Vorfeld der Punktion palpable Gelenkgüsse, durch die Ultraschalluntersuchung konnte weitere 6 Personen identifiziert werden (dies wurde als Steigerung von 200% gewertet, $p = 0,065$). Das aspirierte Volumen konnte entsprechend um 337% gesteigert werden.

Diskussion: Die ultraschallgesteuerte Gelenkpunktion bedingt eine deutlich signifikante Verbesserung der klinischen Resultate bezüglich Durchführung und Outcome. Erklärt wird dies durch die verbesserte Führung der Injektionsnadel, gezieltes Aufsuchen von Gelenkgüssen, Vermeidung einer Reizung bzw. Verletzung schmerz-sensitiver Strukturen sowie optisch direkt nachvollziehbarer Instillation von Substanzen in das Gelenk. Paradigmatisch wird die Studie von Jones et al. (1993) zitiert, die bei 109 untersuchten „konventionellen“ Gelenkinjektionen aufzeigen konnte, dass die Instillation an Knie- und Sprunggelenken nur zu zwei Dritteln intraartikulär erfolgte, an den Handgelenken nur zur Hälfte und im Bereich der Schultergelenke sogar weniger als die Hälfte, was die Notwendigkeit einer „Sicht-kontrollierten“ Applikation demnach rechtfertigen würde.

Als alternative Erklärungsversuche für das überaus gute Ansprechen bzw. zur Relativierung dieser wurde der kühlende Effekt des Ultraschallgels diskutiert sowie neurokognitive Prozesse beim Patienten bedingt durch das bewusste Erleben einer bildgebenden Untersuchung, was womöglich beitragen könnte zur Reduktion von Ängsten und entsprechender Schmerzerwartung. Aussagen zur Sicherheit konnten aufgrund der geringen Fallzahl nicht gemacht werden. Die Mehrkosten (durch die Anschaffung eines Ultraschallgerätes und der oben genannten Applikationshilfe) wurden einem möglichen Einsparungspotential (z.B. weniger Steroide, weniger Analgetika, hinausgezögerte Therapie-Intensivierung [medikamentös und chirurgisch]), hypothetisch gegenübergestellt.

Kommentar

Die vorliegende Studie konnte recht eindrucksvoll die Vorteile der interventionellen Gelenksonographie aufzeigen. Der allgemeine Stellenwert des Gelenkulterschalls nimmt stetig zu – nicht zuletzt aufgrund der rasanten technischen Entwicklungen bezüglich Bildqualität, Dokumentationsmöglichkeit u.ä. Auch der Nutzen des Power-Dopplers als Surrogatparameter der entzündlichen Aktivität wurde in den letzten Jahren anschaulich durch verschiedene Studien untersucht.

Empirischerseits besteht eine der Hauptschwierigkeiten bei der „Ein-Mann“-Technik im praktischen Handling, weswegen zumeist zunächst bildgebend untersucht, anschließend nach Markierung der Punktionsstelle dann jedoch wieder „blind“ punktiert wird.

Der Autor umgeht dieses Problem (welches alternativ durch Hinzunahme einer helfenden „dritten Hand“ oder Gebrauch von – zumeist sehr unhandlichen – Schutzüberzügen gelöst werden kann) durch Anwendung einer **ein**händig bedienbaren Applikationshilfe.

Dieses Gerät (RPD™, reciprocating procedure device) wurde interessanter Weise durch den (Haupt-)Autor selbst Ende der Neunziger Jahre konstruiert und ist über eine von ihm gegründete Firma in den Vereinigten Staaten und Kanada käuflich erwerbbar, nachdem 2005 die FDA eine Zulassung erteilte. Die Applikationshilfe besteht aus zwei getrennten Spritzen, die über ein Gehäuse miteinander verbunden sind, bei der jedoch nur an einer Spritze (der größeren) die Kanüle aufgebracht ist. Drückt man den Stempel der kleineren mit Luft gefüllten Spritze bewirkt die Verbindung eine Aspirationsbewegung am Stempel der größeren Spritze, so dass durch den Unterdruck die Gelenkflüssigkeit bei entsprechender Platzierung aspiriert werden kann. Durch Befüllung der größeren Spritze mit einem Lokalanästhetikum kann dann unter sonographischer Sicht die Flüssigkeit gezielt in das Gelenk instilliert werden. Das konvexe Vorwölben der Gelenkkapsel suggeriert dann die korrekte Lage der Nadelspitze. Im Verlauf muss dann jedoch – wie auch sonst üblich – durch einen raschen Wechsel der Spritze das Kortikosteroid instilliert werden.

Der Vorteil der Methode ist, dass die Applikationshilfe die einhändige Durchführung durch bessere Stabilität bei geringerem Kraftaufwand erlaubt, so dass die zweite Hand des Untersuchers stets den Schallkopf halten kann. Für den Wechsel der Spritze ist dann aber doch meistens eine zweite Hand oder zweite Person nötig.

Folgende Kritikpunkte sind anzumerken: Die Trennschärfe der Aussagen ist limitiert durch die verhältnismäßig geringe Zahl an Patienten bei zudem unterschiedlichen Krankheitsbildern (zu einem Drittel Arthrosen!). Bezüglich der Resultate erfolgte keine nähere Differenzierung der Gelenkgröße. Der Anteil der palpablen Gelenkergüsse (3 von 148 Patienten) repräsentiert kaum die typische Klientel der Gelenksonographie. Da ist es kein Wunder, wenn bei weiteren 6 sonographisch nachweisbaren Gelenkergüssen eine Steigerung von 200% vermeldet wird. Aus naheliegenden Gründen erscheint dann auch die deutlich erhöhte Menge an Aspirationsflüssigkeit erklärbar.

Der wesentliche Kritikpunkt ist jedoch der, dass vorliegend nicht die sonographisch gestützte Gelenkpunktion mit der konventionellen Methode verglichen, sondern die sonographisch gesteuerte Punktion **unter Anwendung einer patentierten Applikationshilfe** der herkömmlichen Methode gegenübergestellt wurde. Dabei wurden die Verbindungen der Autoren mit den Herstellern und Vertreibern der Applikationshilfe mit keinem Wort erwähnt. Ein potentieller Interessenskonflikt erscheint unausweichlich.

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

Ankündigung

Am Samstag 20. März 2010 findet im Kreiskrankenhaus Plochingen das Frühjahrssymposium des Rheumazentrums Württemberg zum Thema „**Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen – Standards und aktuelle Entwicklungen**“ statt.

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

Mitgliedsanträge nehmen entgegen:

CA Dr. med. R. Maleitzke
Abt. Innere Medizin/Rheumatologie, Federseeklinik
88422 Bad Buchau
Tel. 0 75 82/8 00-16 14
Fax 0 75 82/8 00-19 70

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

Einladung

Frühjahrssymposium des Rheumazentrums Württemberg

20.03.2010 Kreiskrankenhaus Plochingen

Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen Standards und aktuelle Entwicklungen

Vorsitz Dr. R. Maleitzke, Bad Buchau
Dr. C. Richter, Stuttgart

9:30 Uhr **Begrüßung**
Prof. Dr. B. Hellmich, Plochingen

9:35 Uhr **Rheumatologische Anamnese und klinische Untersuchung**
Prof. I. Kötter, Tübingen

10:05 Uhr **Arthrosonographie: Standards und neue Entwicklungen**
Dr. W. Hartung, Bad Abbach

10:35 Uhr **Konventionelle Röntgendiagnostik**
Dr. S. Wassenberg, Ratingen

11:05 Uhr – **Kaffeepause** –

11:35 Uhr **MRT und PET in der Diagnostik von Arthritiden und Systemerkrankungen**
Prof. Dr. M. Horger, Tübingen

12:05 Uhr **Rationelle Labordiagnostik**
Prof. Dr. B. Hellmich, Plochingen

12:35 Uhr **Histopathologie**
Dr. K. Holl-Ulrich, Lübeck

13:05 Uhr **Schlusswort**

Ende des Symposiums

Organisation: Prof. Dr. B. Hellmich

Kontakt: Kreiskrankenhaus Plochingen
Medizinische Klinik
Am Aussichtsturm 5
73207 Plochingen

INTERNATIONAL

16.–19. Juni 2010

EULAR 2010 –
Annual European Congress of Rheumatology
Rom, ITALIEN

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

8.–10. Juli 2010

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

website: www.icbd2010.com

6.–11. November 2010

74nd American College of Rheumatology AGM
Atlanta, USA

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

NATIONAL

23. Januar 2010

Nürnberg, Rheuma Therapie Zentrum RTZ

17. Rheuma-Winter-Symposium
Thema: Rheumatologie zwischen Tradition und Innovation

Leitung: Dr. Alfred A. J. Gruber

Organisation und Anmeldung:
Rheuma Therapie Zentrum RTZ Nürnberg
Sekretariat: Sabine Schöllmann
Schweinauer Hauptstraße 12, 90441 Nürnberg

Tel. 09 11 / 9 66 17-2 18, Fax 09 11 / 9 66 17-35
E-Mail: sekretariat@rtz-nuernberg.de

REGIONAL

20. März 2010

Kreiskrankenhaus Plochingen

Frühjahrssymposium Rheumazentrum Württemberg
Thema: „Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen
– Standards und aktuelle Entwicklungen“

Organisation: Prof. Dr. med. Bernhard Hellmich
Tel. 0 71 53 / 604 200, Fax 0 71 53 / 604 401
Email: b.hellmich@kk-es.de

23. Oktober 2010

Großer Hörsaal des CRONA-Klinikums, Tübingen

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

Wissenschaftliche Leitung und Organisation:
Prof. Dr. I. Kötter, Doz. Dr. I. Günaydin und Dr. R. Maleitzke
Tel. 0 70 71 / 29 8 40 95, Fax 0 70 71 / 29 27 63
Email: ilhan.guenaydin@med.uni-tuebingen.de

IMPRESSUM

Herausgeber:

Rheumazentrum Württemberg

Redaktion und wissenschaftliche Bearbeitung:

Doz. Dr. Ilhan Günaydin

Anzeigen:

Tel.: 0 70 71 - 2 98 - 76 95 oder 2 98 - 40 95
Fax: 0 70 71 - 29 27 63

Idee und Entwicklung:

Bärbel Günaydin

Layout und Satz:

J. F. Hagenlocher, Tübingen

Druck:

Druckerei Deile GmbH, Tübingen

Anschrift für Redaktion:

Med. Klinik und Poliklinik II
Rheumaambulanz
72076 Tübingen
Tel.: 0 70 71 - 2 98 - 76 95 oder 2 98 - 40 95
Fax: 0 70 71 - 29 27 63
website: www.rheumaforum.de
e-mail: ilhan.guenaydin@med.uni-tuebingen.de

Rheuma Forum erscheint vierteljährlich.
Der Bezugspreis ist im Mitgliedsbeitrag enthalten.
Nachdruck und elektronische Verwendung – auch aus-
zugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung.

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