

# Rheuma Forum

Herausgegeben vom RHEUMAZENTRUM WÜRTTEMBERG

## EDITORIAL

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

das Editorial dieser Ausgabe widmet sich erneut den Finanzen und dem Gesundheitssystem, Themen die uns mehr oder weniger alle direkt betreffen.

Nicht nur in Europa auch in anderen Ländern, vor allem in den USA, wird angesichts der seit dem Jahre 1929 schwierigsten Finanzkrise, erneut darüber diskutiert, wie das Gesundheitssystem reformiert werden soll. Allein in der letzten Ausgabe des New England Journals of Medicine sind drei Artikel diesem Themenbereich gewidmet:

„Money and the changing culture of medicine“ (NJEM 2009 360:2, 101–3), „Visions for change in US health care“ (NJEM 2009 360:3, 205–7) und „Health care reform – Why so much talk and so little action“ (NJEM 2009 360:3, 208–9).

Der erste Artikel hat mein besonderes Interesse geweckt. Darin wird davor gewarnt in der Medizin, dem Gesichtspunkt der Wirtschaftlichkeit eine zunehmend wichtigere Rolle beizumessen und so die Gefahr heraufzubeschwören, eine über Jahrhunderte gewachsene Kultur in der Medizin für immer zu verlieren.

Einigen Studien zufolge provoziert allein die Anspielung auf monetäre Sachverhalte bei der Ärzteschaft – unbeabsichtigt – ein egoistischeres Verhalten und ein Mangel an Kollegialität. Jedem Bereich des ärztlichen Handelns einen Geldwert beizumessen oder jeden Aspekt des Praxisalltags unter Marketingaspekten zu stellen, kann aber unter Umständen mit negativen Folgen einhergehen, wie beispielsweise einem Produktivitäts- und Qualitätsverlust. Eine ursprünglich angepeilte Kostenreduzierung kann auf diese Weise genau in das Gegenteil, nämlich eine Kostensteigerung, umschlagen.

Forschungsergebnissen zufolge existieren, was die Hilfeleistungen anderen gegenüber anbelangt, zwei unterschiedliche Beziehungstypen: In einer marktzen-

trierten Beziehung wird vom jeweiligen Anbieter ganz allgemein eine Gegenleistung erwartet. Im Rahmen einer gemeinschaftlichen Beziehung hingegen wird eine Hilfe dann erwartet, wenn sie notwendig ist – unabhängig von einer Gegenleistung.

Die Medizin betreffend sind beide Verhaltensmuster involviert. Die Autoren sind sich jedoch einig, dass sich das Gewicht aufgrund der rapid angestiegenen Gesundheitskosten mittlerweile eindeutig in Richtung einer Marktorientierung bewegt hat. Die mit dieser Entwicklung einhergehenden Risikofaktoren sind vor allem ein Verlust an Pflichtgefühl, Altruismus und Kollegialität und nicht zuletzt ein sinkender Stolz auf die Ausübung des Arztberufes.

Eine angemessene Entschädigung der ärztlichen Leistungen seitens der Kostenträger versteht sich von selbst. Allerdings sollte eine Bewertung der Leistung nicht einseitig aufgrund von finanziellen Aspekten erfolgen. Ein Erfolg im Gesundheitssystem lässt sich letztendlich nur mit Kollegialität, Teamgeist und einer gesunden Kooperation erreichen. Genau diese Eigenschaften geraten in einem einseitig marktorientierten Gesundheitssystem jedoch ins Hintertreffen und werden unumkehrbar zerstört.

*Doz. Dr. Ilhan Günaydin  
Kordinator Rheumazentrum Württemberg*

## INHALT

▪ Aktuelles aus der Fachliteratur	3
▪ Kolloquium/Kongressbericht	12
▪ Nachrichten aus dem Rheumazentrum	16
▪ Kongresse und Veranstaltungen	18

Arthritis Rheum 60: 633–5, 2009

**Meniscal tear in knees without surgery and the development of radiographic osteoarthritis among middle-aged and elderly persons: The Multicenter Osteoarthritis Study**

## Meniskusrisse in nicht operierten Kniegelenken und die Entstehung von radiologisch nachgewiesenen Kniegelenksarthrosen bei Patienten im mittleren und älteren Alter: Die Multicenter Arthrose-Studie

M. Englund, A. Guermazi, F.W. Roemer et al.

### Zusammenfassung

**Ziel:** Nach operativen Meniskusresektionen besteht ein hohes Risiko für die spätere Entwicklung einer Arthrose. Ein Meniskusriss mit nachfolgender operativer Resektion führt zu einem erhöhten Gelenk-Knorpel-Kontaktstress aufgrund veränderter Kraftübertragung, verminderter Stoßabsorption und geringerer Gelenkstabilität. Daten lassen erahnen, dass sich Meniskusschäden in mindestens 1/3 der älteren Personen und Personen mittleren Alters finden lassen. Das Magnetresonanzverfahren (MRT) hat eine Sensitivität und Spezifität für das Erkennen von Meniskusrissen von 82 bis 96 Prozent.

**Ziel der Studie** war zu untersuchen, ob es eine Assoziation zwischen Meniskusschäden in nicht operierten Kniegelenken und der Entwicklung einer radiologisch nachweisbaren tibiofemorale Arthrose innerhalb von 30 Monaten bei Personen mittleren und älteren Alters gibt.

**Patienten und Methoden:** Eingeschlossen wurden Patienten aus der multizentrischen Arthrose-Studie im Alter von 50 bis 79 Jahren, die zu Beginn der Studie keine radiologischen Arthrosezeichen zeigten. In die Fallgruppe wurden 121 Patienten rekrutiert, die im Verlauf von 30 Monaten eine tibiofemorale Arthrose (K/L Grad  $\geq 2$ ) oder eine patellofemorale Arthrose (oder beides) entwickelt hatten und von denen ein auswertbares MRT zu Beginn der Studie vorlag. In die Kontrollgruppe wurden 294 Patienten eingeschlossen, die innerhalb von 30 Monaten keine Kniegelenksarthrose entwickelt hatten. Die im MRT diagnostizierten Meniskusschäden (Meniskusriss, Mazerationen und/oder Destruktionen) wurden gemäß dem WOMMS-Score eingeteilt.

**Ergebnisse:** In der Fallgruppe war das Auftreten von radiologischen Veränderungen mit K/L Grad 1 häufiger als in der Kontrollgruppe (70% versus 21%;  $p < 0,001$ ) und die Fallgruppe hatte zu Beginn der Studie mehr Knorpelschäden im Kernspin (76% versus 45%;  $p < 0,001$ ). Die Patienten in der Fallgruppe hatten einen höheren Body Mass Index (BMI) ( $31,0 \text{ kg/m}^2$  versus  $28,9 \text{ kg/m}^2$ ;  $p < 0,001$ ) und berichteten häufiger über

chronische Kniebeschwerden oder Steifigkeit im betroffenen Kniegelenk (30% versus 18%;  $p < 0,001$ ). Meniskusschäden zu Beginn der Studie waren häufiger in der Fallgruppe als in der Kontrollgruppe (54% versus 18%;  $p < 0,001$ ). Je größer der Meniskusschaden zu Beginn, umso wahrscheinlicher die Entstehung einer tibiofemorale Arthrose (Odds ratio Meniskusschaden versus kein Meniskusschaden 5,7 [95% Konfidenzintervall (KI) 3,4–9,4]). Ein Meniskusschaden entwickelte sich in 57% der Fallgruppe und 6% der Kontrollgruppe während des 30-monatigen follow up ( $p < 0,001$ ).

**Schlussfolgerung:** Bei nicht-operierten Kniegelenken ist ein Meniskusschaden ein potentieller Risikofaktor für die Entstehung einer Osteoarthritis. Diese Ergebnisse bekräftigen die Notwendigkeit für ein besseres Verstehen, die Prävention und Therapie von Meniskusschäden.

### Kommentar

Osteoarthritis ist die am häufigsten auftretende Gelenkerkrankung weltweit. Nach jüngsten Schätzungen leidet etwa jeder 10. Bundesbürger im Alter zwischen 50 und 60 Jahren unter Arthroseschmerzen in den Knien oder Hüften. Deshalb ist Gewinnung von neuen Erkenntnissen über Ätiologie und Pathogenese von großer Wichtigkeit.

Die Ergebnisse dieser prospektiven Fallkontroll-Studie weisen nachhaltig darauf hin, dass Meniskusschäden bei der Entstehung einer Osteoarthritis eine bedeutende Rolle spielen. Dies ist, unter Verwendung der Goldstandard-Definition einer radiologisch nachweisbaren Arthrose, die erste Langzeit-Studie, welche diese Assoziation in nicht operierten Kniegelenken gezeigt hat. Es ließ sich ferner nachweisen, dass selbst bei Kniegelenken mit K/L Grad 0 Meniskusrisse stark mit einer beginnenden Arthrose assoziiert sind.

Bei einer so komplexen und multifaktorellen Erkrankung wie der Osteoarthritis sind die Ergebnisse jedoch vorsichtig zu interpretieren, zumal zwei Drittel der Patienten mit einer radiologischen Arthrose beschwerdefrei sind.

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

**J Rheumatol 36: 736–42, 2009**

**Safety and efficacy of the selective costimulation modulator abatacept in patients with rheumatoid arthritis receiving background methotrexat: A 5-year extended phase IIb study**

**Sicherheit und Wirksamkeit des selektiven Costimulation-Modulator Abatacept bei Patienten mit rheumatoider Arthritis bei gleichzeitiger Medikation mit Methotrexat: Eine 5-jährige verlängerte Phase-IIb-Studie**

**R. Westhovens, J. M. Kremer, L. W. Moreland et al.**

**Zusammenfassung**

**Zielsetzung:** Ziel der Studie war es, Sicherheit und Effektivität von Abatacept in Kombination mit Methotrexat (MTX) über 5 Jahre bei rheumatoider Arthritis (RA) zu evaluieren.

**Methoden:** Patienten, die die einjährige doppel-blinde Abatacept-Studie (NCT00254293) durchlaufen hatten, wurden in diese offene verlängerte Phase IIb Studie aufgenommen. Nachdem die Patienten in der einjährigen doppel-blinden Phase ~2 oder ~10mg/kg Abatacept oder Placebo erhalten hatten, wurde Abatacept in der Verlängerungsphase in einer Dosis von ~10mg/kg (<60kg: 500mg; 60–100kg: 750mg; >100kg: 1.000mg) verabreicht. Die Medikation mit MTX wurde beibehalten. Abatacept wurde einmal pro Monat über 30 Minuten infundiert. Für die Patienten, die initial Placebo erhalten hatten, wurden nur Nebenwirkungen aus der Verlängerungsphase ausgewertet.

Sicherheit und Verträglichkeit wurden einmal pro Monat evaluiert. Die Effektivität wurde alle 3 Monate bewertet (ACR20%-, ACR50%-, ACR70%-Ansprechen, DAS28 ≤3,2, DAS28 <2,6). Die Effektivität wurde nur für Patienten ausgewertet, die bereits während der doppel-blinden Phase ~10mg/kg Abatacept erhalten hatten. Zudem wurde zur Bestimmung der Funktionsfähigkeit mHAQ, und zur Bestimmung gesundheitsbezogenen Lebensqualität SF-60 und PCS (physical component summary) sowie MCS (mental component summary) ausgewertet.

**Ergebnisse:** 219/235 Patienten, die die doppel-blinde Phase beendet hatten (84, 68 und 67 Patienten hatten zuvor ~10mg/kg, ~2mg/kg Abatacept und Placebo erhalten), wurden in die offene Verlängerungsphase aufgenommen. 130 (59,4%) der Patienten wurden über 4 Jahre in der Verlängerungsphase beobachtet (91 und 39 Patienten, die zuvor ~10mg/kg oder ~2mg/kg und Placebo erhalten hatten). 53/84 (63%) Patienten, die von Anfang an ~10mg/kg Abatacept erhalten hatten, wurden über fünf Jahre beobachtet.

Die Inzidenz an Nebenwirkungen betrug für die Verlängerungsphase 374,9/100 Patienten-Jahre und für die initiale doppel-blinde Phase 489,7/100 Patienten-Jahre. Inzidenz und Art der berichteten Nebenwirkungen waren für beide Phasen vergleichbar. Am häufigsten waren Nasopharyngitis, Infektionen des oberen Respirationstraktes, Kopfschmerzen, Übelkeit und Durchfall. Akute Infusionsreaktionen traten nur selten auf.

Die Inzidenz schwerwiegender Nebenwirkungen betrug 18,9/100 Patienten-Jahre für die Verlängerungsphase und 20,0/100 Patienten-Jahre für die doppel-blinde Phase. Neben einer Progression der Arthritis waren die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen Basalzellkarzinom (6=2,1%), Osteoarthritis und Cholelithiasis (jeweils 5=1,7%), Dyspnoe, Lungenembolie, tiefe Venenthrombose, Myokardinfarkt und Hüftgelenkersatz (jeweils 4=1,4%). Insgesamt wurden 5 Todesfälle berichtet: ein Todesfall während der doppel-blinden Phase (maligner Lungenkrebs), 3 während der Verlängerungsphase (Adenokarzinom der Lunge, schwerwiegende Dyspnoe und Herz-Kreislauf-Versagen), ein Todesfall nach Therapieende (Brustschmerz nach aorto-coronarer Bypass Operation). Der Patient, der während der doppel-blinden Phase an malignem Lungenkrebs verstarb, war zuvor Raucher gewesen. Der Patient, der in der Verlängerungsphase an Dyspnoe verstarb, war zu diesem Zeitpunkt Raucher gewesen. Die übrigen 3 Patienten waren Nichtraucher. Die Todesfälle wurden durch die Prüfärzte als nicht bzw. unwahrscheinlich in Zusammenhang mit der Abatacept-Medikation gewertet.

Infektionen und schwerwiegende Infektionen traten mit einer Inzidenz von 94,2 und 2,1/100 Patienten-Jahre für die doppel-blinde Phase und 77,3 und 3,0/100 Patienten-Jahre für die gesamte Phase auf. Die häufigsten schwerwiegenden Infektionen waren Pneumonie und Divertikulitis bei jeweils 3 Patienten (1,0%). Zudem traten Abszesse, bakterielle Arthritis, Zellulitis und Sinusitis bei jeweils 2 Patienten auf (0,7%). Es wurde kein Fall einer Infektion mit *M. tuberculosis* beobachtet.

Die Inzidenz an Malignomen betrug 1,5/100 Patienten-Jahre: 10 nicht-Melanom Hautkrebs, 7 solide Malignome. Am häufigsten waren Basalzellkarzinom (6=2,1%), Plattenepithelkarzinom (3=1,0%), kleinzelliges Bronchialkarzinom und Plattenepithelkarzinom der Haut (jeweils 1=0,3%). Bei den übrigen Malignomen handelte es sich um Blasenkrebs, Brustkrebs, Ovarialkarzinom, Adenokarzinom der Lunge, metastasierten Lungenkrebs, maligne Neoplasie der Lunge.

Insgesamt traten 12 mögliche Autoimmunerkrankungen auf. Am häufigsten war Psoriasis (6=2,1%). Kutane Vasculitis trat bei 2 Patienten auf, bei jeweils einem Patienten wurden rheumatoide Vasculitis, Erythema nodosum, Vasculitis, Sicca Syndrom und Multiple Sklerose beobachtet.

Das nach 1 Jahr erreichte ACR-Ansprechen konnte über 5 Jahre gehalten werden. Nach 1 und 5 Jahren betrug das ACR20%-Ansprechen 77,1% und 82,7%, das ACR50%-Ansprechen 53,0% und 64,5% und das ACR70%-Ansprechen 28,9% und 40,4%. Ein DAS28  $\leq 3,2$  wurde nach 1 und 5 Jahren bei 48,2% und 58,5% erreicht, ein DAS28  $< 2,6$  bei 23,5% und 45,3%. Auch eine Verbesserung des mHAQ ( $\geq 0,3$  units) wurde über 5 Jahre gehalten (1 und 5 Jahre 52,8% und 54,8%). Ebenso hielt eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an.

**Schlussfolgerung:** Sicherheit, Verträglichkeit und Effektivität einer Therapie mit Abatacept bei RA hält über 5 Jahre an. Ein hoher Anteil an Patienten (~60%) hält über diesen Zeitraum an der Therapie mit Abatacept fest. Abatacept ist zur sicheren Langzeittherapie der RA geeignet.

### Kommentar

Bei der hier vorgestellten Studie handelt es sich um die Fortsetzung der Studie NCT00254293. Ergebnisse dieser Studie wurden in 2003 (*N Engl J Med* 349(20):1907–15) und 2005 (*Arthritis Rheum* 52(8):263–71) publiziert. Hier wird nun über die Sicherheit und Effektivität von Abatacept in Kombination mit MTX über 5 Jahre berichtet. Es wird gezeigt, dass Abatacept auch über 5 Jahre hinweg sicher und effektiv ist und dass ~60% der Patienten die Therapie mit Abatacept beibehielten. Die Inzidenz an Nebenwirkungen und schwerwiegenden Nebenwirkungen erscheint ähnlich hoch wie bei TNF-alpha-Blockern. Es wird fast nichts über die Begleitmedikation mit MTX und Prednisolon berichtet. Andere krankheitsmodifizierende Therapien (DMARDs) als MTX waren nicht erlaubt, wobei in der Vorstudie (*Arthritis Rheum* 52(8):2263–71) nach 6 Monaten auch andere DMARDs zusätzlich eingesetzt werden konnten. Hier würde man sich mehr Informationen wünschen, um die tatsächliche Effektivität von Abatacept beurteilen zu können. Die Autoren räumen selbst ein, dass die untersuchten RA-Patienten nicht unbedingt vergleichbar waren mit dem Patienten einer rheumatologischen Ambulanz. So hatten die untersuchten Patienten eine sehr hohe Krankheitsaktivität und wenig Komorbiditäten. Weitere Untersuchungen und Erfahrungen aus der täglichen Praxis sind notwendig, um diese Daten zu bestätigen oder zu widerlegen.

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

**Annals Rheum Dis. Published Online First:  
1 March 2009**

**Circulating cytokines in active  
polymyalgia rheumatica**

### Zirkulierende Zytokine bei aktiver Polymyalgia Rheumatika

L. Alvarez-Rodriguez, M. Lopez-Hoyos, C. Mata et al.

#### Zusammenfassung

**Ziel:** Charakterisierung der zirkulierenden Zytokine und deren zellulärer Quelle bei Patienten mit aktiver Polymyalgia Rheumatika (PMR).

**Material und Methodik:** Die Studie schloss 34 Patienten mit aktiver, nicht therapierter PMR und 17 altersgemachte gesunde Kontrollen ein. Zirkulierende Zytokine wurden mittels CBA und ELISA gemessen. Intrazelluläre Zytokine wurden mittels FACS in CD3+ und CD14+ Zellen erfasst. Zytokine aus Zellkultur-Überständen wurden nach Stimulation mononukleärer Zellen ebenfalls bestimmt.

**Ergebnisse:** Interleukin-6 (IL-6) zeigte sich signifikant erhöht bei Patienten mit aktiver PMR. Eine Therapie mit Glucokortikosteroiden führte zu einem Abfall der IL-6 Level. Die intrazelluläre Messung in den zirkulierenden Monozyten erbrachte keinen Nachweis einer erhöhten Produktion proinflammatorischer Zytokine bei Patienten mit PMR im Vergleich zur Kontrollgruppe. Es zeigte sich eine Diskrepanz zwischen den Serumleveln und den Zytokinproduzierenden Monozyten und T-Zellen.

**Diskussion:** Die aktive PMR ist charakterisiert durch erhöhte IL-6 Serumlevel aber nicht durch andere proinflammatorische Zytokine. Die IL-6 Spiegel werden durch eine Steroidtherapie rasch unterdrückt. Eventuell wird IL-6 hauptsächlich in entzündetem Gewebe produziert, da die zirkulierenden Monozyten keine erhöhte Produktion aufwiesen. Diese Studie an zirkulierenden Zytokinen und deren zellulärer Herkunft erbringt eventuell die Grundlage für neue Therapieansätze.

### Kommentar

In dieser kleinen Studie wurden bei 34 Patienten mit einer aktiven PMR Zytokine gemessen und lediglich IL-6 zeigte signifikant erhöhte Werte im Serum bei den aktiv Erkrankten und einen Abfall unter der eingeleiteten Steroidtherapie. Zytokinmessungen im Serum müssen immer mit Vorsicht genossen werden, da wir weiterhin nicht wissen, was wir hier genau messen und welchen Einflüssen diese Messungen unterliegen. Monozyten scheinen nicht die Hauptproduktionsstätte von IL-6 zu sein, intrazellulär gemessene Zytokine und Messungen an Zellkulturüberständen fanden sich nicht erhöht. Ältere Arbeiten

von der Arbeitsgruppe um Frau Professor Weyand hatten bereits IL-6 im Serum als sensitiven Parameter zur Beurteilung der Aktivität bei der PMR und der Riesenzellerarthritis beschrieben, ebenso hatte diese Arbeitsgruppe auch erhöhte IL-6 Spiegel in entzündetem Gewebe gefunden, so dass insgesamt IL-6 als maßgeblich proinflammatorisches Zytokin bei diesen Erkrankungen gesehen werden kann. Die Messung aus dem Serum scheint ein sensitiver Parameter bei der Bestimmung der Krankheitsaktivität zu sein, evtl. können dadurch Rezidive früher erkannt werden. Der Einzug in die Routinediagnostik ist jedoch aktuell nicht zu sehen.

Insgesamt ist es sicherlich zu früh aus diesen Ergebnissen die Grundlage für eine mögliche Therapie mit einem IL-6-Antagonisten zu ziehen. Insbesondere bei der PMR, welche insgesamt sehr gut auf eine Therapie mit Steroiden anspricht und nur bei einigen wenigen eine zusätzliche Immunsuppression notwendig ist.

Interessant wird der mögliche Therapieansatz mit dem IL-6-Antagonisten in Zukunft evtl. bei Patienten, welche an den mit der PMR vergesellschafteten Erkrankungen der Großgefäßvasculitiden erkrankt sind, da diese häufig eine aggressive Therapie mit hochdosierten Steroiden und auch Cyclophosphamid benötigen und dennoch oft rezidivieren. Hier sind neue Therapieansätze gefragt.

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

Ann Rheum Dis. Published Online First:  
8 April 2009

Association of methotrexate and TNF antagonists with risk of infection outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry

### Zusammenhang des Infektionsrisikos bei Therapie mit MTX und TNF-Antagonisten im Hinblick auf opportunistische Infektionen im CORRONA Register

J. D. Greenberg, G. Reed, J. M. Kremer et al.

#### Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Untersuchung des Infektionsrisikos bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) unter Therapie von Methotrexat (MTX) und TNF-Antagonisten.

**Methoden:** Eingeschlossen wurden Patienten aus dem CORRONA-Register (Consortium of Rheumatology Researchers of North America), die eine Therapie mit

MTX, TNF-Antagonisten oder anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMARDs) erhielten.

**Ergebnisse:** 7.971 Patienten mit RA wurden beobachtet. Die Rate an Infektionen pro 100 Patientenjahre war in der Gruppe der Patienten mit MTX erhöht auf 30,9, bei Patienten mit TNF-Blocker Therapie auf 40,1 und bei Kombitherapie auf 37,1. Patienten mit DMARDs oder anderen Nicht-Biologika wiesen eine Rate von 24,5 auf. Die Inzidenzrate (IRR) war analog erhöht in der Gruppe mit MTX auf 1,30 und in der TNF-Gruppe auf 1,52. Für opportunistische Infektionen lag die Inzidenzrate bei Therapie mit TNF-Antagonisten bei 1,67. Bei Prednisontherapie war eine Rate von 1,63 mit opportunistischen Infektionen und ein insgesamt erhöhtes Infektrisiko bei >10mg/Tag von 1,3 zu verzeichnen.

**Zusammenfassung:** MTX, TNF-Antagonisten und Prednison >10mg/Tag waren assoziiert mit einem erhöhten Infektionsrisiko. Außerdem zeigten sich mehr opportunistische Infektionen bei Therapie mit niedrig dosiertem Prednison sowie bei Therapie mit TNF-Antagonisten, jedoch nicht bei Therapie mit MTX.

#### Kommentar

In dieser Studie wurde die Infektionsrate bei 7.971 Patienten mit RA im CORRONA Register untersucht. Die Patienten erhielten entweder eine Therapie mit MTX und/oder TNF-Blocker im Vergleich zu einer Therapie mit anderen DMARDs. Die Ergebnisse zeigten, dass erstens bei MTX-Therapie eine höhere Rate an Infektionen auftrat als bei Nicht-Biologika, jedoch keine erhöhte Rate an opportunistischen Infektionen. Zweitens ergab sich in der Gruppe der TNF-Blocker Therapie sowohl eine höhere Rate an Infektionen insgesamt, als auch an opportunistischen Infektionen. Drittens war niedrig dosiertes Prednison assoziiert mit einem erhöhten Risiko für opportunistische Infektionen und ab einer Dosis von >10mg/Tag stieg das Infektrisiko insgesamt an. Ferner war, im Vergleich zur Einzeltherapie, bei der Kombinationstherapie von MTX und TNF-Antagonisten kein synergistisch erhöhtes Risiko zu verzeichnen.

Ein großer Vorteil dieser Studie ist sicherlich die hohe Patientenzahl und das damit ebenfalls verbundene hohe Vorkommen an verschiedenen Infektionen. Es wurden außerdem Kovarianten wie Alter, Geschlecht, Body Mass Index (BMI), Alkohol- und Nikotinabusus, American College of Rheumatology (ACR)-Kriterien und andere Vorerkrankungen erfasst.

Ein nicht erhöhtes Risiko bei einer Kombinationstherapie von MTX und TNF-Blockern ist zweifelsohne wünschenswert. In dieser Kohorte wurden jedoch im Durchschnitt jüngere Patienten mit der Kombinati-

onstherapie versorgt, so dass sich hierdurch ein niedrigeres Infektrisiko erklären ließe – dies allerdings bei besonders hoher Krankheitsaktivität. Andererseits könnte jedoch dann das Infektrisiko in den Gruppen mit Einzeltherapie überschätzt sein. Um das Infektrisiko zu vermindern, ist ebenfalls an das Ausschalten weiterer Risikofaktoren zu denken. In dieser Kohorte zeigte sich beispielsweise ein Anteil von 20% mit Nikotinabusus und ein BMI von 29. Neueste Empfehlungen für Monitoring, Vakzinierung und medikamentöse Prophylaxen sollten stets beachtet werden.

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

#### Rheumatology 48: 49–52, 2009

**A novel therapeutic approach to the treatment of scleroderma-associated pulmonary complications: safety and efficacy of combination therapy with imatinib and cyclophosphamide**

### Ein neuer Ansatz in der Behandlung der Sklerodermie-assoziierten Lungenfibrose: Sicherheit und Wirksamkeit einer Kombinationstherapie mit Imatinib und Cyclophosphamid

I. Sabnani, M. J. Zucker, E. D. Rosenstein et al.

#### Zusammenfassung

**Zielsetzung:** Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit einer Kombinationstherapie aus Imatinib und Cyclophosphamid (CYC) bei Sklerodermie-assoziiierter Lungenfibrose (SSc-LF).

**Patienten und Methoden:** Fünf Patienten mit fortgeschrittener SSc-LF erhielten 200 mg/die Imatinib und i.v. CYC 500 mg alle drei Wochen. Zur Sicherheit wurden BB, Leber- und Herzfunktion regelmäßig bestimmt, zur Beurteilung der Wirksamkeit wurden Lungenfunktionsuntersuchungen nach 6 und 12 Monaten durchgeführt.

**Ergebnisse:** Vier der 5 der Patienten wiesen schwere ( $\emptyset$  DLCO ~20%,  $\emptyset$  FVC 20–57%), ein Patient leichte restriktive Veränderungen (DLCO 43%, FVC 80%) auf. Alle Patienten tolerierten die Therapie ohne Zeichen einer Myelosuppression oder einer Verschlechterung der Leber- oder Herzfunktion. Ein Patient wies Ödeme geringeren Ausmaßes mit der Notwendigkeit zur diuretischen Therapie auf. Zwei Patienten komplettierten ein Jahr Therapie. Lediglich der Patient mit geringer Restriktion zeigte eine Verbesserung der Lungenfunktion. Zwei Patienten verstarben (nach 3 und 12 Monaten).

**Schlussfolgerung der Autoren:** Die Kombinationstherapie aus Imatinib und Cyclophosphamid wurde gut vertragen ohne höhergradige Nebenwirkungen. Größere Studien zu dieser Therapie werden benötigt.

#### Kommentar

Imatinib blockiert sowohl die Tyrosin-Kinase-Aktivität downstream von TGF $\beta$  als auch von PDGF, welche beide in der Pathogenese der SSc als entscheidend und profibrotisch gelten. In prä-klinischen Studien wurde bereits die Potenz von Imatinib auf die Entstehung einer Lungen-, Nieren- und Leberfibrose gezeigt, wenn zum Zeitpunkt des fibrotischen Stimulus verabreicht. Zudem konnte in einer kürzlich publizierten Arbeit (Akhmetshina A et al. *Treatment with imatinib prevents fibrosis in different preclinical models of systemic sclerosis and induces regression of established fibrosis. Arthritis Rheum* 2009; 60: 219–24) nachgewiesen werden, dass Imatinib auch zu einer Regression einer prä-existenten (Bleomycin-induzierten) Haut-Fibrose (der Maus) führte. Während also prä-klinisch vielversprechende Daten zu Tyrosin-Kinase-Inhibitoren wie Imatinib existieren, ist die vorliegende Fallserie die erste klinische ihrer Art (eine randomisierte Europa-weite Studie läuft allerdings gerade). In einem begleitenden Editorial wird die Fallserie von den Distler-Brüdern (PD Dres. med. O. und JHW. Distler, Zürich/Erlangen), die bezüglich Imatinib sicherlich die in- und extensivsten experimentellen Studien bei SSc durchgeführt haben, kommentiert.

Vier der 5 Patienten waren sicherlich in einer end-stage-Situation bezüglich ihrer Lungenfunktion (siehe o.g. Werte), alle hatten vorher immunsuppressive Therapien inklusiv oralem CYC (bei 3 Patienten) erhalten. Imatinib wurde dabei gut vertragen, ohne dass höhergradige typische Nebenwirkungen (Herzinsuffizienz, Myalgien, CK-Anstieg, Ödemneigung) auftraten. Das Outcome der Patienten hingegen war sehr unterschiedlich: Ein Patient mit signifikanten Komorbiditäten (Linksherz-Insuffizienz) starb innerhalb von 3 Monaten. Ein Patient mit stabiler TLCO, aber sukzessive fallenden FVC- und TLC-Werten wurde nach 6 Monaten Lungen-transplantiert. Ein Patient mit der initial schlechtesten Lungenfunktion starb nach 12 Monaten, obwohl sich die Lungenfunktionsparameter (schlecht-) stabil verhielten. Neben einem Patienten mit leicht verbesserter Lungenfunktion (siehe oben) zeigte ein weiterer Patient eine Verbesserung in der TLCO, nicht jedoch der FVC/TLC. Leider wurden Angaben über HR-CT der Lunge, 6-Minuten-Gehtest oder NYHA-Klassifikation nicht gemacht.

Die Kommentatoren weisen zurecht darauf hin, dass Imatinib mit 100–200 mg/die unterdosiert war (die übliche Dosis liegt bei 400 mg/die). Überraschend zeigten aber lediglich die beiden Patienten, die nach 6 Monaten 400 mg erhielten, eine Verbesserung. Interessanterweise entwickelte sich diese Verbesserung, nachdem vorher CYC alleine keine Verbesserung erbracht hatte. Weitere Fallbeobachtungen werden angeführt, in welchen Imatinib jeweils in einer Stabilisierung/Verbesserung der Hautfibrose- oder/und Lungenfibrose-Parametern resultiert hatte. Kritisch muss ebenfalls angemerkt werden, dass aufgrund des variablen und undulierenden Verlaufs der Hautfibrose ein Spontaneffekt bezüglich der Fibroseregredienz natürlich nicht ausgeschlossen werden kann.

Eine auf dem ACR-Kongress 2008 gezeigte Fallserie von 18 Patienten im Rahmen einer Phase IIa-Studie (Hospital for Sp. Surgery New York), in welcher Imatinib in einer Dosis von 400 mg an 20 Patienten mit einer Erkrankungsdauer <4 Jahre sowie an 10 Patienten mit einer Erkrankungsdauer von 4–10 Jahren untersucht wurde, wies in einer Interim-Analyse (Spiera RF et al. *Arthritis Rheum* 2008; 58(suppl) abstract 1222) nach 3 Monaten lediglich eine Verbesserung des mittleren mRSS von –1,4 und nach 6 Monaten von –1,6 auf. Daten bezüglich Lungenfunktion wurden (noch) nicht genannt, oft war jedoch eine Dosis-Reduktion wegen Nebenwirkungen erforderlich.

Entscheidende Erkenntnisse können deshalb sicher erst aus größeren Studien abgeleitet werden.

PD Dr. med. J. Schedel, OA  
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen

Ann Rheum Dis. Published Online First: 9 April 2009

Arthritis development in arthralgia patients is strongly associated with anti-citrullinated protein antibody status: a prospective cohort study

*Die Entwicklung einer Arthritis bei Patienten mit Gelenkschmerzen ist stark mit dem Nachweis von Antikörpern gegen citrullinierte cyclische Peptide assoziiert: eine prospektive Kohortenstudie*

H. B. Wouter, G. J. Wolbink, M. Boers et al.

### Zusammenfassung

Hintergrund: Antikörper gegen cyclische citrullinierte Peptide (AntiCCP-AK) sind mit einem erhöhten Risiko für

eine rheumatoide Arthritis (RA) assoziiert. Wir haben prospektiv den Einfluss der Positivität und der Titerhöhe von AntiCCP-AK auf die Entwicklung einer Arthritis bei Patienten mit Gelenkschmerzen untersucht.

**Methoden:** Patienten mit Gelenkschmerzen bzw. Arthralgie, die positiv waren für AntiCCP-AK oder IgM Rheumafaktor (RF), wurden bezüglich shared epitope (SE) untersucht und prospektiv für mindestens 12 Monate nachbeobachtet. Das Fehlen von Arthritis beim Einschluss und die Entwicklung einer Arthritis in der Nachbeobachtung wurden von zwei Untersuchern unabhängig voneinander bestätigt. Cox-Regressions-Risikoanalysen wurden verwendet, um das relative Risiko (RR) der Entwicklung einer Arthritis zu berechnen.

**Ergebnisse:** 147 Patienten mit Gelenkschmerzen wurden eingeschlossen (52 nur AntiCCP-AK positiv, 50 nur RF positiv und 45 positiv für beide Antikörper). Nach einer medianen Nachbeobachtung von 28 Monaten (Interquartilen-Streubreite (IQS) 19–39) entwickelten 29 Patienten eine Arthritis im Bereich von im Median 4 (IQS 3–6) Gelenken und 26 von diesen Patienten (90%) waren AntiCCP-AK positiv. Der Nachweis von AntiCCP-AK (RR 6,0, 95% Konfidenzintervall (KI) 1,8–20,1;  $p=0,003$ ), jedoch nicht der Nachweis von RF (RR 1,4, KI 0,6–3,1) oder von SE (RR 1,5, KI 0,7–3,0) war mit der Entwicklung einer Arthritis assoziiert. Innerhalb der Gruppe der AntiCCP-AK positiven Patienten wurde das Arthritis-Risiko noch verstärkt durch den Nachweis von RF (RR 3,0; KI 1,3–6,9;  $p=0,01$ ) und von hohen AntiCCP-AK-Titern (RR 1,7; KI 1,1–2,5;  $p=0,008$ ), aber nicht durch den Nachweis von SE (RR 1,0; KI 0,5–2,1;  $p=1,0$ ).

**Schlussfolgerung:** Bei Patienten mit Gelenkschmerzen erlaubt der Nachweis von AntiCCP-AK (aber nicht der von RF oder SE) eine Voraussage über die Wahrscheinlichkeit einer Arthritis im Verlauf. Das Risiko bei AntiCCP-AK positiven Patienten wird vielleicht noch weiter erhöht, wenn RF oder hohe AntiCCP-AK-Titer nachgewiesen werden.

### Kommentar

Die vorliegende Studie stellt einen weiteren Beleg für die klinische Relevanz des AntiCCP-Antikörpers bei Arthritis-Patienten dar und kann die Theorien über dessen pathophysiologische Bedeutung vielleicht weiter erhellen.

Bei den AntiCCP-AK handelt es sich um Autoantikörper gegen citrullinierte Peptide bzw. Proteine. Die Citrullinierung stellt eine posttranslationale Modifikation von Proteinen dar. In der Synovia dürfte es sich dabei um citrulliniertes Fibrinogen handeln. Der Nachweis im Assay erfolgt dagegen mit cyclischen citrullinierten Peptiden.

Tierexperimentelle Daten weisen darauf hin, dass diese Antikörper nicht nur ein epidemiologisch nachweisbares Epiphänomen sind, sondern wahrscheinlich in der Entstehung der RA eine Rolle spielen. Der Zusammenhang mit dem sogenannten „shared epitope“ ist hierbei erwähnenswert und wird auch in der vorliegenden Studie beleuchtet.

Bestimmte Allele des HLA-DRB1-Locus weisen eine ähnliche Aminosäuresequenz im Bereich der Peptidbindungsstelle auf, die für die Antigenpräsentation und damit für die Immunstimulation verantwortlich ist; sie haben also ein gemeinsames Epitop, das „shared epitope“. Dieses bindet besonders effektiv citrullinierte Peptide (Hill et al, *J Immunol* 2003). In HLA-DRB1\*0401-transgenen Mäusen konnte durch Applikation eine Arthritis induziert werden (Hill et al, *J Exp Med* 2008).

Die „shared epitope“-Hypothese geht also davon aus, dass Patienten, die genetisch im Bereich des HLA-DRB1-Locus ein Allel aufweisen, das im Bereich der Peptidbindungsstelle für das „shared epitope“ kodiert, ein höheres Risiko haben, AntiCCP-AK zu bilden. Diese wiederum könnten durch Bindung citrullinierter Proteine im Bereich der Synovia zu Gewebeschaden führen.

Für diese Hypothese existieren mehrere klinische Belege. In einer schwedischen Registerstudie mit Fall-Kontroll-Design (Berglin et al, *Arthritis Res Ther* 2004) wurden Blutproben von Patienten untersucht, die sich vor Erstmanifestation ihrer Erkrankung als Blutspender zur Verfügung gestellt hatten und dann im Verlauf eine RA entwickelten. Hier wurde die stärkste Assoziation mit der Entwicklung einer RA für den kombinierten Nachweis von SE und AntiCCP-AK gefunden.

Andere Arbeiten sprechen eher dafür, dass das Vorhandensein von SE die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Anti-CCP-AK erhöht, aber keinen davon unabhängigen Risikofaktor für eine RA darstellt (Holländische Registerstudie: van der Helm-van Mil et al, *Arthritis Rheum* 2006).

In einer Querschnittsstudie hatte der Autor der vorliegenden Studie bereits AntiCCP-AK positive Patienten mit Arthralgie versus Arthritis verglichen und unter den Arthritis-Patienten einen signifikant höheren Anteil an SE-Allelen gefunden.

In der vorliegenden Studie sollte der Zusammenhang zwischen SE und AntiCCP-AK erstmals prospektiv untersucht werden. 147 Patienten mit Arthralgie ohne Arthritis wurden in die Studie aufgenommen. Zu ungefähr jeweils einem Drittel waren die

Patienten nur positiv für AntiCCP-AK, nur positiv für RF bzw. positiv für beide Antikörper. SE-Allele wurden bei allen Patienten molekulargenetisch bestimmt. Bemerkenswerter Weise wurde die Arthritis bei Einschluss allein durch klinische Untersuchung und Röntgen von Hand- und Fußskelett ausgeschlossen. Zehn der 147 Patienten wiesen sogar anamnestische Kriterien für eine Arthritis auf: symmetrischer Befall der RA-typischen Gelenke oder Morgensteifigkeit. Diese wurden unter dem interessanten Begriff der „inflammatorischen Arthralgie“ geführt.

Dies schmälert aber nicht die statistische Aussagekraft oder die klinische Bedeutung des Antikörper-Nachweises. Exakter könnte man vielleicht formulieren: Der Nachweis von AntiCCP-AK ist mit der Entwicklung einer klinisch oder radiologisch manifesten Arthritis assoziiert. Bei zusätzlichem Nachweis von RF oder hohen AntiCCP-AK-Titern steigt das Risiko. SE-Positivität stellt anscheinend doch keinen vom AntiCCP-AK-Nachweis unabhängigen Risikofaktor dar. Die viel aufwändigere molekulargenetische Bestimmung von SE hat damit weiter für die Routine keinen Stellenwert.

Im modernen Management bei Verdacht auf Arthritis hat die Bestimmung des AntiCCP-AK also einen immer festeren Platz. Allerdings sollte durch den frühzeitigen Einsatz von hochauflösenden bildgebenden Verfahren wie MRT oder high end Sonografie die Unterscheidung zwischen Arthritis und reiner Arthralgie erzwungen und darüber eine Aussage getroffen werden, ob bereits erosive Veränderungen vorliegen, da in dieser Situation der frühe Beginn einer Basistherapie belegtermaßen ein Fortschreiten der destruktiven Veränderungen verhindern kann.

Die Bedeutung des Antikörpernachweises und der Titerhöhe betont die Verantwortung der Labore, die AntiCCP-AK-Bestimmungen anbieten, eine möglichst gute Vergleichbarkeit und Zuverlässigkeit anzustreben. Nicht selten lehrt die klinische Erfahrung, dass sich ein Antikörpernachweis bei erneuter Bestimmung in einem anderen Labor in Luft auflösen kann.

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

## ACR Nachlese 2008

31. Januar 2009, Stuttgart (Teil 2)

(ACR Oktober 2008, San Francisco, USA)

### # 1221 Imatinib - Hautfibrose in SSc-Mäusen

**Akhmetshina A et al.**

*Hintergrund:* Imatinib blockiert Tyrosinkinase-Aktivität von c-Abl und PDGF-Rezeptor, hemmt Bleomycin-induzierte Fibrose der Maus (entzündungsvermittelt).

*Frage:* Effekt bei etablierter Fibrose → tight-skin-1 Maus-Modell.

*Design:* Behandlung mit 150mg/kg/d Imatinib über 6 W in tsk-1 Mäusen sowie über 3 Wochen in (etablierter) Bleomycin-induzierter Fibrose.

*Ergebnis:* Hautfibrose signifikant reduziert in tsk-1 Mäusen, verhindert Differenzierung von Fibroblasten in Myofibroblasten, Reduktion Bleomycin-induzierter Hautfibrose unter Vor-Therapie level.

➤ Imatinib: anti-fibrotische Effekte sowohl bei früher wie auch etablierter Hautfibrose, in prophylaktischer wie auch therapeutischer Hinsicht.

### # 1222 Imatinib – Lungenfibrose bei SSc-Patienten

**Spiera RF et al.**

*Hintergrund:* bekanntes und tolerables Sicherheitsprofil.

*Design:* Phase IIa-Studie, single center (Hospital for Sp. Surgery New York); Imatinib 400mg, 20 Pat. mit Erkrankungsdauer < 4 Jahre, 10 Pat. mit Erkrankungsdauer 4–10 Jahre; Einschluss: mRSS ≥ 16 (Ø, diffuse SSc).

*Outcome-Parameter:* Sicherheit und Verträglichkeit; mRSS alle 3 Mon., FVC, DLCO nach 1 Jahr.

*Interim-Analyse:* 18 Pat. eingeschlossen, 10 mit 3 Mon., 5 mit 6 Mon. Daten; häufigste NW: CK-Anstieg (7), Ödeme (7), Übelkeit (7), Myalgien (2), mittlerer mRSS -1,4 nach 3 und -1,6 nach 6 Monaten.

➤ oft Dosis-Reduktion erforderlich (7); nur marginale mRSS-Verbesserung; noch keine Daten bezgl. Lungenfunktion.

### # 1223 ASTIS trial in SSc – Update

**van Laar JM et al.**

*Hintergrund:* Hochdosis-Cyclophosphamid + autologe Stammzell-Transplantation (Tx) vs. Hochdosis-Cyclophosphamid allein (CYC); Frage: Sicherheit und Wirksamkeit; prädiktive Faktoren für Ansprechen.

*Einschluss:* PSS mit früher aktiver diffuser Form ± Organbeteiligung; 118 Pat. in 25 Zentren eingeschlossen (bis 04/2008); 46 m, 72 w, Ø Alter 43 J., Ø Erkrankungsdauer 1,8 Jahre; 66 Tx-Arm, 56 CYC-Arm (07/2008).

*Ergebnis:* Interim-Sicherheitsanalyse nach 91 Pat. mit ≥ 6 Mon. follow-up: base-line Daten in bd. Armen gleich, Lungenbeteiligung 37/43 vs. 42/48 Pat., Grad 3 u. 4 Toxizität bei 15/43 vs. 13/48 (p=0,42), 15 Todesfälle, TRM 6% (4/66).

➤ Höhere Zahl an SAE bei Tx-Pat., aber kein signifikanter Unterschied.

### #578 SSc-assoziierte Myopathie

**Ranque B, et al.**

*Hintergrund:* Bedeutung einer Myopathie für Outcome der SSc.

*Design:* retrospektiv, Case-control Studie; Einschluss: 40 Pat. mit SSc und Myopathie; Outcome-Parameter: klinische und immunologische SSc-Parameter.

*Ergebnis:* 75% der Pat. diffuser Befall; 35/40 Pat Muskelbiopsie: mononukleäre Entzündung, Atrophie, Nekrose; Muskelentzündung einziger Parameter in multivariater Analyse ass. mit Prognose der Myopathie; unter Steroiden 95% Remission.

➤ Muskelbiopsie essentiell für therapeutisches Procedere, da hier Steroide sinnvoll.

### # 1225 Bosentan bei Kollagenose-assoziiertes PAH

**Peter HH et al.**

*Hintergrund:* TRUST-Studie: Bosentan bei PAH bei Kollagenosen.

*Design:* prospektiv, 53 Pat. in WHO Funktionsklasse III; 1-JÜL 92%, 2-JÜL 82,4% – 3-Jahres-Daten?

*Outcome-Parameter:* ÜL, Kaplan-Meier-Kurven; WHO Funktionsklasse: 83% w, Ø Alter 62,7 J.; 29 Pat. lim. PSS, 13 diff. PSS, 5 Pat. SLE, 6 Pat. Overlap; Ø Dauer ab ED 45,2 Wochen; 25 Pat. Bosentan über ≥ 2 J., 16 Pat. über ≥ 3 J.

*Ergebnis:* 3 Jahres-Daten für 43/53 Pat. (15 Todesfälle): 3-JÜL 69,9%; Verbesserung oder Stabilisierung WHO Klasse bei 55,9% der Pat.

➤ 3-JÜL mit 69,9% höher als historische Kontrolle mit 55%.

### # 1770 Bosentan bei SSc-assoziiertes PAH

**Launay D et al.**

*Hintergrund:* Effektivität von Bosentan in unselektierten SSc-Pat.

*Design:* retrospektiv, 49 Pat.

*Ergebnis:* Ø Alter 59 J.; Ø SSc-Dauer 6 J.; 1-JÜL 80%; 2-JÜL 56%; 3-JÜL 51%; 23/49 Pat. verstorben.

➤ Stabilisierung von NYHA-Klasse und Hämodynamik nach 4 Monaten, Keine Verbesserung der 6-Minuten-Gehstrecke, insgesamt nach wie vor schlechte Prognose.

### # 1094 und # 1065 Belimumab-Wirksamkeit bei SLE-Patienten

**Chatham W et al. u. McKay JT et al.**

*Hintergrund:* Belimumab [BEL] = humaner monoklonaler anti-BlyS-AK.

*Design:* 52-Wochen, doppel-blind BEL vs. Placebo, 1, 4, 10 mg/kg/Monat; 449 Pat. mit SLEDAI > 4: nach Woche 52 Placebo-Pat. auf 10mg/kg, nach Woche 76 alle Pat. auf 10mg/kg (296 Pat.).

*Zielparameter:* SLEDAI, Arzt-GA, BILAG, Auto-AK-Titer, SLE flare index (SFI).

*Ergebnis:* Sicherheit: kein Unterschied zw. Gruppen.

➤ offenbar Verbesserung der Lupus-Aktivität über 3 Jahre.

### # 1718 und # 1719 Prognost. Faktoren für Schub bei Lupus

**Steinman AJ et al.**

*Hintergrund:* SLE-Pat. mitunter klinisch in Remission bei allerdings erhöhten serologischen Aktivitätsparametern [SACQ].

*Frage:* Welche dieser Pat. entwickeln Schub? Prognost. Faktoren?

*Design:* 924 Pat. zw. 1970 und 2008; SACQ Def.:  $\geq 2$  J. ohne klinische, jedoch persist. serolog. Aktivität; Erlaubte Med.: (H)CQ, keine Steroide oder IS.

*Outcomeparameter:* dsDNA, Komplementerniedrigung ...: im Vgl. 2er Visiten vor vs. 2./3. letzter Visite nach Schub (FLARE), im Vgl. 2er Visiten vor vs. letzter Visite (NON-FLARE).

*Ergebnis:* 56/924 Pat. = 6,1% SACQ-Pat., 33/56 → Schub im Schnitt nach 3 Jahren, 35 dsDNA↑ und Kompl↓.

➤ dsDNA-AK und Komplement → keine Prädiktoren für Schub.

### # 640 Lupus-Antikoagulans ↔ Schwangerschaft

**Salmon JE et al.**

*Design:* 94 Pat., Multi-Center, Beobachtungsstudie; Einschluss: Schwangere  $< 12$ . SSW, anti-CL IgG oder IgM,  $\beta 2$ -GP IgG oder IgM, LAC +.

*Outcome-Parameter:* fetaler Tod  $< 12$ . SSW; neonataler Tod; Geburt vor 36. SSW; intrauterine Wachstumsverzögerung  $< 10$ . Perzentile.

*Ergebnis:* schlechtes Outcome bei 41% der LAC+ Pat. vs. 0% bei LAC-Pat.; auch nach Adjustierung nach Rasse, Vorliegen eines SLE oder Zahl vorhergehender Fehlgeburten.

➤ Fehlen eines Lupus-Antikoagulans = starker Prädiktor für unkomplizierte Schwangerschaft.

PD Dr. Jörg Schedel, Tübingen

### # 1188 Smoking cessation and improvement of RA disease activity

**Fisher MC et al.**

CORRONA Register, Patienten mit Diagnose RA, bei Einschluss Evaluation des Rauchverhaltens. Aufhören = 2 aufeinanderfolgende Visiten keine Zigaretten.

*Ergebnis:* 14.847 Patienten mit RA, davon 9.709 (65,4%) Nichtraucher, 3.287 (22,1%) Ex-Raucher, 1.851 (12,5%) Raucher. Von den Rauchern hörten 297 (21,1%) erfolgreich auf. Bei vergleichbaren epidemiologischen Daten (KH Dauer etc.) war die KH Aktivität bei den aktiven Rauchern höher als bei den Nicht-mehr Rauchern (CDAI 13,4 SD 12,5; vs. 10,5 SD 10,5),  $p < 0,0001$ ). Auch der swollen joint count und tender

joint count, mHAQ waren signifikant geringer. DAS 28: tendenziell niedriger, ns. (3,47 vs. 3,25).

➤ Erste Arbeit, die zeigt, dass das Aufhören des Rauchens die KH Aktivität verringert.

### # 334 Arthritis development in prospectively followed arthralgia patients is dependent on anti-citrullinated protein antibody status

**Bos et al.**

Patienten mit Arthralgie und positivem IgM RF und/oder ACPA wurden für mindestens 6 Monate nachbeobachtet.

*Ergebnis:* 146 Patienten, 44 positiv für beide AK; 53 ACPA, 49 nur IgMRF. 77% w. Nach median 22 Monaten Entwicklung einer Arthritis bei 23 Patienten mit median 4 Gelenken. Nur ACPA, nicht SE oder IGM-RF mit Arthritisentwicklung assoziiert (univariate Analyse). Hazard ratio 4,1 bei ACPA Positivität. Multivariate Analyse: kein Einfluss von SE oder Alter, leicht erhöhtes Risiko bei zusätzlichem IgM-RF (HR 2,2), und für ACPA Spiegel über einem Median von 47 iU/ml (HR 2,2).

➤ ACPA, nicht IgM-RF oder SE sagen die Arthritis Entwicklung voraus. Weitere Steigerung des Risikos durch zusätzlichen IgM-RF und hohe ACPA Titer.

### # 1420 MRI synovitis is associated with subsequent joint damage in early RA patients

**Boyesen et al.**

51 RA Patienten mit KH Dauer  $< 1$  Jahr, follow up 3 Jahre. Monat 3, 6, 12 und 36 MRT des dominanten HG, R $\ddot{o}$  beide H $\ddot{a}$ nde und BSG, CRP, CCP, RF). RAMRIS Score für MRT.

*Ergebnis:* Statistisch signifikante positive Assoziation zwischen kumulativer BSG, antiCCP und RAMRIS Synovitis Score in Monat 6 mit radiologischen Ver $\ddot{a}$ nderung in Jahr 3.

➤ Entz $\ddot{u}$ ndung, gemessen mit BSG und Synovitiscore im MRT in Monat 6, ist mit radiologischen Ver $\ddot{a}$ nderungen nach 3 Jahren assoziiert. Protrahierte Exposition mit Synovitis bei Fr $\ddot{u}$ h-RA ist mit der Entwicklung von Erosionen assoziiert.

### # 1629 99mTc-albumin nanocolloid joint scintigraphy in RA patients in clinical remission

**Tishler et al.**

26 RA Patienten in klinischer Remission nach ACR und EULAR Kriterien (DAS 28  $< 2,6$ ). Mediane Remissionsdauer 24 Monate.

*Ergebnis:* Szinti war bei 12 Patienten negativ, aktive Gelenkentz $\ddot{u}$ ndung bei 14 Patienten. 13 der 14 waren seropositiv, 11 der 12 szintinegativen seronegativ.

➤ Die klinischen Kriterien für Remission korrelieren nicht mit der wirklichen synovialen Entz $\ddot{u}$ ndung, vor allem bei seropositiven Patienten.

**# 787 Increasing intensity of treatment and decreasing work disability 2001 to 2007 in patients with RA in Germany**

**Huscher et al.**

*Ergebnis:* 33.405 Patienten mit RA. Zunehmende Tendenz und DMARD Kombinationen und Biologika, Rückgang NSAR und COX II Inhibitoren. Mittlerer DAS 28 fiel von 4,1 auf 3,4 ab, Anstieg der Arbeitstätigen von 36% auf 50%, Krankenstand von 66 % auf 45 %.

➤ Die Intensität der Therapie hat zugenommen. Das resultierte in einer Verbesserung der KH Aktivität, der Arbeitsfähigkeit und der Berufstätigkeit.

**# 691 RA as important independent risk factor for cardiovascular disease**

**Peters et al.**

Carre Studie, prospektive Kohorte, 335 RA Patienten, Bestimmung der 3-Jahres-Inzidenz von CVD. Vergleich mit 1.852 Teilnehmern einer Bevölkerungsstudie.

*Ergebnis:* CVD bei 9% RA und 4,3% Bevölkerung, bei RA 3,30 Inzidenz in 100 Patienten/Jahre, 1,51 in der Bevölkerung. Kein Einfluss konventioneller Risikofaktoren auf diesen Unterschied.

➤ Das Risiko für CVD ist bei RA signifikant erhöht, identisch mit dem für DM Typ II. RA selbst ist ein CV Risikofaktor.

**# 688 myocardial infarction in RA: the effects of DMARDs and Prednisolone**

**Edwards et al.**

United Kingdom General Practice Research Database (GPRD), 7 Millionen Menschen.

*Ergebnis:* 34.364 RA Patienten, 103.089 Kontrollen, gematcht. Inzidenz MI 2,96 pro 1.000 Personen-Jahre bei Kontrollen, 6,49 bei RA. 73% der RA Patienten mit MI hatten DMARD oder Pred vor dem MI. 56% in den letzten 2 Monaten vor MI. HCQ, MTX, SSZ waren protektiv, Pred steigerte das Risiko. Nach Korrektur für die Standard-RF blieb die Effektgröße gleich, war aber nicht mehr signifikant.

➤ Patienten mit RA haben ein erhöhtes MI Risiko. Alter, Geschlecht und traditionelle RF waren wichtigere Prädiktoren als DMARD und Pred Gebrauch. DMARD sind evtl. protektiv, Pred steigert evtl. das Risiko.

**# 296 All-cause mortality in RA**

**Wasko et al.**

ARAMIS Teilnehmer (prospektive Multicenter Studie, Outcome RA longitudinal).

*Ergebnis:* 5.807 RA Patienten, 1.072 verstorben. RF: Alter, männliches Geschlecht, geringere Bildung, früherer Studieneinschluss, hoher und niedriger BMI, weiße Rasse, Rauchen, Diabetes, Assoziation mit Medikation gering, DMARDs verringern (außer HCQ) das Risiko, ebenso NSAR, kein Einfluss von antiTNF.

➤ Pred steigert das Mortalitätsrisiko, DMARDs senken es. Auch NSAR senken es tendenziell. AntiTNF schienen keinen Effekt auf die 5-Jahres-Mortalität zu haben.

**# 382 in very early rheumatoid arthritis initial aggressive treatment with MTX, intra-articular GC and CSA or placebo-CSA resulted in 5 years sustained efficacy. Results from the CIMESTRA study**

**Hetland et al.**

160 RA Patienten KH Dauer < 6 Monate, intraart GC in Ko mit StepUp MTX+Placebo CSA oder MTX + CSA in den ersten 76 Wochen. In Wo 68 add. HCQ bei allen, Absetzen von CSA und CSPla nach 2 Jahren. SSZ bei persistierender KH Aktivität hinzukomb. Ggf. antiTNF.

*Ergebnis:* keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Behandlungsgruppen – 10% höhere Remissionsraten in der CSA Gruppe. Nach 5 Jahren 50% in ACR Remission. 14–19% konnten nach einem Jahr ACR Remission die Behandlung beenden.

➤ Aggressive Kontrolle mit oder ohne CSA in den ersten 2 Jahren resultierte in exzellenter KH Kontrolle nach 5 Jahren mit ca. 50% ACR Remission. Aggressive nicht biologische Therapie ist bei einem Großteil der RA Patienten effektiv.

**# 1023 TNF-alpha-308 (a) variant predicts poor response to TNF alpha inhibitors in rheumatoid arthritis patients: a meta-analysis**

**O’Rielly et al.**

8 Studien eingeschlossen, 498 Patienten insgesamt. 130 hatten die -308 Variante. OR für das A Allel war in der Ansprecher-Gruppe signifikant erniedrigt.

➤ In der Meta Analyse relevanter Studien bestätigte sich, dass die -308 (A) Variante signifikant ein schlechtes Therapieansprechen bezüglich TNF Inhibitoren vorhersagt und dass das therapeutische Konsequenzen haben könnte.

**# 1016 TNF Blocker Use and cardiovascular outcome**

**Solomon et al.**

CORRONA Datenbank, RA Patienten mit verschiedenen DMARD.

*Ergebnis:* Patienten mit mindestens 2 Verlaufskontrollen in der CORRONA Datenbank. TNF Blocker versus MTX versus andere DMARDs.

10.870 Personen. Mediane Nachbeobachtung 24 Monate, mediane KH Dauer 7 Jahre. 71 Patienten mit CV Ereignis = 26 MI, 45 Schlaganfälle oder TIA. Reduziertes Risiko für TNF Blocker im Vergleich zu nicht-MTX DMARD (HR 0,6). MTX Trend zu reduziertem Risiko.

➤ In dieser Kohortenstudie zeigte sich ein verringertes Risiko für CV Ereignisse bei TNF Blockade und tendenziell auch bei MTX. Verschiedene RA assoziierte Variable (männliches Geschlecht, ältere Patienten, Rheumaknoten, Hyperlipidämie, HAQ) steigerten das Risiko, ebenso wie der dosisabhängige Prednison Gebrauch.

Prof. Dr. Ina Kötter, Tübingen

## Ankündigung

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

## Mitgliedsanträge nehmen entgegen:

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

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

## IMPRESSUM

### Herausgeber:

Rheumazentrum Württemberg

### Redaktion und wissenschaftliche Bearbeitung:

Doz. Dr. Ilhan Günaydin

### Anzeigen:

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

### Idee und Entwicklung:

Bärbel Günaydin

### Layout und Satz:

J. F. Hagenlocher, Tübingen

### Druck:

Druckerei Deile GmbH, Tübingen

### Anschrift für Redaktion:

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

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

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

## Einladung

### 14. Jahrestagung des Rheumazentrums Württemberg

10.10.2009 CRONA Kliniken  
Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen  
Großer Hörsaal (Ebene B04, Raum 210)

## Der chronische Schmerz

### Eine interdisziplinäre Herausforderung

- 9:30 Uhr **Grußworte und Eröffnung**  
Prof. Dr. Kötter, Dr. Maleitzke  
Rheumazentrum Württemberg
- 9:45 Uhr **Grundlagen des Schmerzes**  
Dr. Kiefer, Tübingen
- 10:15 Uhr **Pharmakologie/Chronischer Schmerz  
Ausgewählte Analgetika**  
Dr. Lipp, Tübingen
- 10:45 Uhr **Entzündlicher Schmerz und Rheuma**  
Prof. Dr. Baerwald, Leipzig
- 11:15 Uhr – **Pause** –
- 11:45 Uhr **Psyche/Schmerz und Chronifizierung**  
Dr. Wiech, Oxford, UK
- 12:15 Uhr **Differentialdiagnose  
der chronischen Kreuzschmerzen**  
Dr. Schwarz, Freudenstadt
- 12:45 Uhr **Podiumsdiskussion/Schlussworte**
- 13:00 Uhr **Ende des Symposiums**

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

**Kontakt:** Doz. Dr. I. Günaydin  
Rheumaambulanz  
Med. Klinik und Poliklinik II  
D-72076 Tübingen

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

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

## Nachruf für Herrn Professor Dr. med. Dr. habil. Andrzej Seyfried

Am 5. Januar 2009 ist Prof. Dr. med. Dr. med. habil. Andrzej Seyfried, ehemaliger Dekan und Leiter der Rehabilitationsabteilung der Akademie für Körperkultur in Warschau, im Alter von 86 Jahren verstorben.

Andrzej Seyfried wurde am 27. Juli 1922 in Lemberg geboren. Er begann sein Medizinstudium im Jahre 1941 in Warschau. Während des Krieges und in den Zeiten des Warschauer Ghettos musste er sein Studium an einer geheimen Universität fortführen. 1949 absolvierte er sein Diplom als Arzt an der Universität Posen und nahm dort noch im selben Jahr unter dem damaligen Leiter und Gründer der polnischen Rehabilitationsschule Prof. Dr. Wiktor Degaden, eine Tätigkeit als Assistenzarzt an der Orthopädischen Klinik auf, wo er bis 1953 tätig war.

1950 erwarb er den Dokortitel zum Thema „Tuberkulose der Wirbelsäule – die Heilung nach Arthrodesen-Behandlungen“.

In den Jahren 1954 bis 1952 war er Direktor des Zentrums für Orthopädie und Rehabilitation für poliokrante Kinder in Zagorze/Warschau und von 1962 bis 1984 Leiter der Rehabilitationsabteilung im Rheumatologischen Institut in Warschau.

Nach seiner Habilitation zur „Leistung der rheumatischen Hand im Arbeitsprozess“ im Jahre 1970 war Herr Prof. Seyfried ein ausgewiesener Spezialist für die Behandlungen der Dysfunktionen des Bewegungsapparates bei rheumatischen Erkrankungen.

Andrzej Seyfried war beinahe 20 Jahre lang als WHO-Experte für Rehabilitation tätig und hat über 100 Publikationen in amerikanischen, europäischen und asiatischen Fachbüchern und Zeitschriften veröffentlicht. Für seine Verdienste in der Behandlung von Polio-Patienten in Polen und Europa wurde er von der WHO mit dem Diplom „Certificate of Appreciation“ ausgezeichnet.

Über mehrere Jahrzehnte hat Herr Prof. Seyfried seine Ideen zur Bio- und Pathomechanik rheumatischer Erkrankungen in vielen Kursen und Vorträgen bei der Gesellschaft medizinischer Assistenzberufe für Rheumatologie und auch bei der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie verbreitet und gelehrt. Für seine Verdienste ernannte ihn die Gesellschaft medizinischer Assistenzberufe für Rheumatologie zum Ehrenmitglied.



Andrzej Seyfried war auch Ehrenmitglied der polnischen Gesellschaft für Handchirurgie und der polnischen physiotherapeutischen Gesellschaft.

Seit 1984 war Andrzej Seyfried Leiter der Rehabilitationsabteilung der Akademie für Körperkultur in Warschau. Sein Hauptaugenmerk war vor allem auf Dysfunktionen der rheumatischen Hand gerichtet. An dieser Akademie hat er auch nach seiner Emeritierung bis zum Schluss weiter aktiv gearbeitet.

Am 27.5.2008 wurde Andrzej Seyfried der Titel „Doctor Honoris Causa“ der Akademie für Körperkultur in Warschau verliehen.

Andrzej Seyfried war ein ausgezeichnete Lehrer für Ärzte, Studenten und Therapeuten und wurde in den Jahren 2002 und 2003 von den Studenten der Fakultät für Bewegungsrehabilitation auch als Lehrer des Jahres ausgezeichnet. Einer seiner wichtigsten Sätze war: „Wir sollen den Patienten behandeln und nicht die Krankheit“. Er hat die Würde eines jeden Patienten geachtet und ist mit ihnen eine nahe, oft väterliche Beziehung eingegangen. Er hat uns gelehrt, den Patienten zuerst genau zu beobachten und ihn dann zu untersuchen unter dem Motto: Vom Patienten kann man am meisten lernen“.

Als hervorragender Diagnostiker im Bereich der klinischen Diagnostik, förderte und unterstützte er die neuen Methoden der Ganganalyse mit computergestützten Techniken. Er forderte dabei jedoch das Prinzip ein, dass die technischen Apparate die wissenschaftliche Fragestellung unterstützen sollten und nicht umgekehrt die wissenschaftliche Fragestellung sich an den Möglichkeiten der Apparatur ausrichten sollte.

Mit Andrzej Seyfried haben wir einen großen Humanisten und Arzt verloren, der wie kein Zweiter die Probleme der Patienten verstanden hat und durch seine Weisheit auch viele Veränderungen in der Medizin „präventiv“ erkannt hat.

*Ute Donhauser-Gruber  
Dr. med. Alfred A. J. Gruber  
Gesellschaft medizinischer Assistenzberufe  
für Rheumatologie e.V., Nürnberg*

## INTERNATIONAL

### 16.–21. Oktober 2009

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

e-mail: [acr@rheumatology.org](mailto:acr@rheumatology.org)  
website: [www.rheumatology.org](http://www.rheumatology.org)

### 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](mailto:secretariat@eular.org)  
website: [www.eular.org](http://www.eular.org)

### Weitere EULAR-Kongresse

### 25.–28. Mai 2011

EULAR 2011, London, Vereinigtes Königreich

## REGIONAL

### 25. Juli 2009

Universitätsklinikum, Tübingen

INDIRA-Symposium

Organisation:  
Dr. M. Schmalzing  
Tel. 0 70 71 / 2 98 20 88  
Fax 0 70 71 / 29 27 63  
Email: [marc.schmalzing@med.uni-tuebingen.de](mailto:marc.schmalzing@med.uni-tuebingen.de)

### 10. Oktober 2009

Großer Hörsaal des CRONA-Klinikums, Tübingen

14. Jahressymposium Rheumazentrum Württemberg

Thema: „Der chronische Schmerz“

Wissenschaftliche Leitung und Organisation:  
Prof. Dr. I. Kötter  
Doz. Dr. I. Günaydin  
Dr. R. Maleitzke

Tel.: 0 70 71 / 2 98 40 95  
Fax: 0 70 71 / 29 27 63  
Email: [ilhan.guenaydin@med.uni-tuebingen.de](mailto:ilhan.guenaydin@med.uni-tuebingen.de)

## NATIONAL

### 23.–26. September 2009

Köln

37. Kongress der  
Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

Fachliche Leitung: PD Dr. Rubbert-Roth  
website: [www.rheumanet.org](http://www.rheumanet.org)

### 11.–12. Dezember 2009

München  
ArabellaSheraton Grand Hotel

XI. Bogenhausener Schultersymposium

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

Wissenschaftliche Leitung:  
Dr. Ludwig Seebauer

Organisation und Anmeldung:  
COCS – Congress Organisation  
C. Schäfer  
Franz-Joseph-Straße 38  
80801 München

Tel.: 0 89 / 307 10 11  
Fax: 0 89 / 307 10 21  
E-Mail: [claudia.schaefer@cocs.de](mailto:claudia.schaefer@cocs.de)