

Rheuma Forum

Herausgegeben vom RHEUMAZENTRUM WÜRTTEMBERG

EDITORIAL

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

10 Jahre Rheuma Forum – Zeit für einen kurzen Rückblick:

Rund 30 Regionale Kooperative Rheumazentren widmen sich mittlerweile durch eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit unter den beteiligten medizinischen Fachgruppen intensiv um die Verbesserung der regionalen Versorgung von Patienten mit rheumatischen Systemerkrankungen und sorgen so für eine bundesweit hochwertige Basisversorgung in der Rheumatologie. Obwohl personell und finanziell häufig unzureichend ausgestattet, haben sie erfolgreich leistungsfähige Versorgungsstrukturen geschaffen und tragen mit einer Vielzahl von Aktivitäten – wie Fortbildungsveranstaltungen, ärztliche Qualitätszirkel, Patientenschulungsprogramme, interdisziplinäre Treffen – zur Sicherung des Versorgungsstandards bei.

Das Ende 1994 gegründete Rheumazentrum Württemberg, als eines dieser Zentren, ist Mitglied in der Arbeitsgemeinschaft der Regionalen Kooperativen Rheumazentren und kann auf eine kleine Besonderheit – seine Zeitschrift Rheuma Forum – verweisen. Die Idee zur Herausgabe dieses fachbezogenen Informationsmediums entstand vor dem Hintergrund des sich rasant entwickelnden Wissenszuwachses des Informationszeitalters, der es dem einzelnen Kollegen zunehmend erschwert noch die Übersicht zu behalten, um so letztendlich zum Wohlergehen der Rheumapatienten beizutragen.

Das Rheuma Forum soll dem an Rheuma interessierten Kollegen ermöglichen, sich über praxisrelevante Entwicklungen in der Rheumatologie zu informieren und seinen Patienten ein stets aktuelles Fachwissen zu bieten und nimmt insofern eine Art Filterfunktion wahr – international und deutschlandweit wichtige Publikationen im klinischen Bereich werden im Rheuma Forum

in Kürze dargestellt und kommentiert. Die Zeitschrift leistet damit einen erheblichen Beitrag zu Qualitätssicherung. Als Kommunikationsmedium informiert es ferner über die verschiedenen Aktivitäten des Rheumazentrums Württemberg einschließlich seiner Öffentlichkeitsarbeit.

Das Rheuma Forum richtet sich dabei nicht nur an die Mitglieder des Rheumazentrums Württemberg, sondern bundesweit an alle interessierte Kollegen. Mit Stolz erfüllt uns dabei die Tatsache, dass wir die Zeitschrift in all den Jahren kostenlos zur Verfügung stellen konnten.

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle bei allen Kollegen, die in den vergangenen 10 Jahren mit Ihren Beiträgen zum entscheidenden Erfolg des Rheuma Forums beigetragen und hervorragende Arbeit geleistet haben und ohne deren Hilfe und persönlichen Einsatz es nicht möglich gewesen wäre so lange durchzuhalten. Auch die sehr positiven Rückmeldungen der Kollegenschaft haben uns zur Fortsetzung unserer Bemühungen ermuntert.

Doz. Dr. Ilhan Günaydin
Koordinator Rheumazentrum Württemberg

INHALT

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

Rheumatology 48: 650–657, 2009

Advance and unmet need of health care for patients with rheumatoid arthritis in the German population – results from the German Rheumatoid Arthritis Population Survey (GRAPS)

Fortschritt und nicht abgedeckter Bedarf an medizinischer Versorgung für Patienten mit rheumatoider Arthritis in der deutschen Bevölkerung – Ergebnisse einer Erhebung in der deutschen Bevölkerung hinsichtlich rheumatoider Arthritis

G. Westhoff, M. Schneider, H. Raspe et al.

Zusammenfassung

Zielsetzung: Ziel war es die Qualität der medizinischen Versorgung für Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) innerhalb der deutschen Bevölkerung zu beurteilen.

Methoden: Um Individuen mit RA zu identifizieren, wurde eine dreistufige Bevölkerungserhebung unter Verwendung des TNS-Healthcare-Access-Panel (Datenbank, die die allgemeine deutsche Bevölkerung widerspiegelt) durchgeführt. In der ersten Stufe wurden 70.112 Diskussteilnehmer mittels eines 20 Punkte umfassenden Fragebogens, der im Rahmen einer allgemeinen Haushaltsbefragung versandt wurde, befragt.

6 Fragen betrafen muskuloskelettale Symptome, die zumindest 6 Wochen bestanden haben mussten. Weitere 14 Fragen betrafen muskuloskelettale Diagnosen. Die Fragen waren mit ja oder nein zu beantworten.

Personen, die folgende Fragen positiv beantworteten, erhielten einen zweiten detaillierteren Fragebogen: schmerzhaft oder geschwollene Fingergelenke und Morgensteifigkeit, schmerzhafte oder geschwollene Fingergelenke und andere betroffene Gelenke über mindestens 6 Wochen, Diagnosestellung einer RA durch einen Arzt. Der zweite Fragebogen enthielt Fragen zur Anamnese, Krankheitsaktivität und Funktionsfähigkeit sowie zur Medikation.

Teilnehmer, die die Auswahlkriterien erfüllten, d.h. selbst berichtete Diagnose einer RA oder Medikation mit krankheitsmodifizierenden Medikamenten (DMARD) oder Behandlung durch einen Rheumatologen oder berichtete Symptome, die eine RA vermuten ließen (entsprechend hierfür modifizierter ACR Kriterien), wurden für eine klinische Untersuchung durch einen Rheumatologen (eines Regionalen Kooperativen Rheumazentrums) in Betracht gezogen.

Zu dieser Untersuchung sollten die Teilnehmer aktuelle Röntgenbilder der Hände und Vorfüße, Arztbriefe sowie Informationen hinsichtlich der Vormedikation mitbringen. Die Untersuchung umfasste eine klinische Untersuchung sowie die Bestimmung verschiedener Labor-

werte (CRP, anti-CCP, Rheumafaktor (RF), ANA). Der untersuchende Rheumatologe sollte am Ende der Untersuchung die Angemessenheit der Behandlung beurteilen, indem er angab, wie er den Teilnehmer behandeln würde (hinsichtlich Medikation, physikalische Therapie, operativer Therapie), wenn er sein Patient wäre.

Alternativ wurde Teilnehmern, die nicht persönlich zu einer solchen Untersuchung kommen konnten, ein telefonisches Interview angeboten.

Die Daten wurden statistisch ausgewertet.

Ergebnisse:

Beantwortung des Fragebogens zum Screening (Stufe 1): 54.976/70.112 Teilnehmer beantworteten den Fragebogen zum Screening (78,4%). 1/3 dieser Teilnehmer gab zumindest ein muskuloskelettales Symptom, welches länger als 6 Wochen anhielt, an und berichtete über zumindest eine muskuloskelettale Diagnose. Hinsichtlich der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen lagen die berichteten Diagnosen einer ankylisierenden Spondylitis (AS), Psoriasisarthritis (PsA) und systemischem Lupus erythematoses (SLE) im Bereich der erwarteten Prävalenz. Über eine RA wurde deutlich zu häufig berichtet.

3.399 Teilnehmer, die den Fragebogen beantworteten (6,2%), erfüllten die Auswahlkriterien und nahmen daher an Stufe 2 teil.

Beantwortung des detaillierten zweiten Fragebogens (Stufe 2): 3.048/3.399 der Teilnehmer, die die Auswahlkriterien erfüllten, beantworteten den zweiten Fragebogen (89%). 1.177/3.048 dieser Teilnehmer erfüllte die Auswahlkriterien, um für eine klinische Untersuchung der Stufe 3 in Frage zu kommen (38,6%). 900 (76,5%) dieser Teilnehmer berichtete über die Diagnose RA und 169 (14,4%) über den Gebrauch von DMARD.

Reaktion auf die Einladung zur klinischen Untersuchung (Stufe 3): 1.018/1.177 eingeladene Teilnehmer antworteten auf die Einladung (86,5%). 643 (63,8%) stimmten einer Teilnahme an der klinischen Untersuchung zu und 317 nahmen dann tatsächlich daran teil. 182 Teilnehmer nahmen an der telefonischen Befragung teil.

Teilnehmer der klinischen Untersuchung und der telefonischen Befragung (Stufe 3): Die 3 Gruppen, Teilnehmer an der klinischen Untersuchung, Teilnehmer an der telefonischen Befragung sowie die Nicht-Teilnehmer, unterschieden sich hinsichtlich Positivität des RF, rheumatologische Versorgung innerhalb der letzten 12 Monate, und Gebrauch von DMARD etwas. Die Teilnehmer der klinischen Untersuchung waren statistisch signifikant weniger zufrieden mit ihrer medizinischen Versorgung als die Teilnehmer an der telefonischen Befragung oder als die Nicht-Teilnehmer. Die Teilnehmer an der telefonischen Befragung waren unter diesen Gruppen am zufriedensten mit ihrer medizinischen Versorgung.

Medizinische Versorgung der 41 RA Patienten der klinischen Untersuchung (Stufe 3): Von den 317 Teilnehmern, die klinisch untersucht wurden, wurde bei 17 die Diagnose einer RF-positiven RA, bei 24 die Diagnose einer RF-negativen RA gestellt. Bei 10/17 RF-positiven RA Patienten war zudem der anti-CCP-Antikörper positiv. Die überwiegende Mehrheit der Teilnehmer litt an einer Osteoarthritis (78,5%). Andere häufige Diagnosen waren Fibromyalgie (15,2%), PsA (6,6%), SpA (3,8%) und Gicht (4,7%).

Die mittlere Krankheitsdauer der 41 RA Fälle betrug $8,8 \pm 8$ Jahre. Nahezu alle dieser RA-Patienten hatten sich bereits einmal bei einem Rheumatologen vorgestellt, 2/3 davon innerhalb der letzten 12 Monate. 27% der RA-Patienten hatten sich erst nach dem 3. Krankheitsjahr bei einem Rheumatologen vorgestellt, 3/41 RA-Patienten (7,3%) hatten sich noch nie bei einem Rheumatologen vorgestellt.

58,5% der RA-Patienten erhielten DMARD. Dabei war der Anteil derer, die innerhalb der letzten 12 Monate einen Rheumatologen gesehen haben, statistisch signifikant höher (73% vs. 33%). Eine ähnliche Tendenz war für Steroide zu beobachten (54% vs. 33%). Nicht-steroidale Antirheumatika wurden von allen Patientengruppen in ähnlicher Häufigkeit eingenommen (61%).

60/182 Teilnehmer der telefonischen Befragung wurden als vermutlich an einer RA erkrankt erachtet (33%). Hiervon bekamen 73% aktuell DMARD.

Nicht abgedeckter medizinischer Bedarf der teilnehmenden RA-Patienten: Eine unzureichende Versorgung mit DMARD wurde bei ca. 20% der 41 untersuchten RA-Patienten festgestellt. Einen Bedarf die Therapie mit DMARDs zu intensivieren bestand bei ca. 10%. Dies betraf vor allem die RF-negativen RA-Patienten. Eine etwas unzureichende Versorgung bestand auch hinsichtlich von Analgetika und einer Osteoporoseprophylaxe. Eine deutliche unzureichende Versorgung bestand hinsichtlich von Physiotherapie und funktionellem Training.

Schlussfolgerung: Die medizinische Versorgung von RA-Patienten hat sich seit der letzten Erhebung in 1989 deutlich verbessert. Die Verordnung von DMARD entspricht allerdings weiterhin nicht der Empfehlung von Rheumatologen. Dies betrifft insbesondere Patienten mit RF-negativer RA. Diese Patientengruppe sollte nicht übersehen werden.

Kommentar

Die Studie bietet wenige Überraschungen. Es ist Erfahrung der täglichen Praxis, dass die Diagnose RA von Patienten deutlich überschätzt wird. Die Mehrzahl der Patienten, die erstmals einen Rheumatologen aufsuchen, leiden nicht an einer RA, sondern an anderen Erkrankungen wie z. B. Osteoarthritis oder

Fibromyalgie. Erfreulich ist, dass sich die rheumatologische Versorgung in den letzten 20 Jahren deutlich verbessert hat. Nur sehr wenige RA Patienten der Studie hatten sich noch nie bei einem Rheumatologen vorgestellt. Allerdings stellten sich einige Patienten nur mit einiger Verzögerung bei einem Rheumatologen vor bzw. wurden nicht engmaschig betreut. Da die RA immer besser behandelbar wird und das Ziel inzwischen die Remission der Erkrankung ist, besteht noch Bedarf an Rheumatologen. Nur so kann eine frühzeitige und engmaschige Betreuung der RA-Patienten gewährleistet werden. Interessant ist, dass insbesondere RF-negative RA-Patienten häufig nicht adäquat behandelt werden. Auf diese Patientengruppe sollte daher insbesondere geachtet werden. Eine deutliche Unterversorgung besteht insbesondere hinsichtlich physikalischer und funktioneller Therapie. Auch dies ist keine Überraschung, denn die Versorgung mit diesen Therapieformen wurde streng reglementiert und eingeschränkt.

P.S.: Personen älter als 79 Jahre und Personen, die in Pflegeheimen wohnen, wurden in der Studie nicht berücksichtigt. Da fachärztlich Hausbesuche in Deutschland eine Seltenheit sind, kann nur vermutet werden, dass Bewohner von Pflegeheimen rheumatologisch unterversorgt sind.

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

Arthritis Rheum 60: 2156–68, 2009

A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis

Multizentrische Studie mit Rituximab bei Patienten mit einer therapierefraktären ANCA-assoziierten Vaskulitis

R. B. Jones, A. J. Ferraro, A. N. Chaudhry et al.

Zusammenfassung

Ziel: Die B-Zell-Depletion mit Rituximab hat bei kleineren Studien bei einer rezidivierenden und therapieresistenten ANCA (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) assoziierten Vaskulitis (AAV) zu Remissionen geführt. Ziel dieser Studie war, bei einer größeren multizentrischen Kohorte, die Effektivität und Sicherheit von Rituximab bei ANCA assoziierter Vaskulitis festzustellen. Dies ermöglichte einen Vergleich der Rituximab-Dosierung, Bewertung der Fortführung einer immunsuppressiven Therapie und Ermittlung von ANCA-Titern und B-Zell-Zahlen als Biomarker für eine Behandlungswiederholung.

Methoden: Verwendet wurde eine retrospektive, standardisierte Datensammlung von 65 turnusmäßigen Patienten aus 4 Zentren im Vereinigten Königreich, die Rituximab wegen einer therapieresistenten AAV erhalten hatten.

Ergebnisse: Alle Patienten erreichten eine B-Zell Depletion. Eine vollständige Remission trat bei 49 der 65 Patienten auf (75%), eine partielle Remission bei 15 der Patienten (23%) und bei einem Patienten (2%) war kein Ansprechen zu beobachten. Die Prednisolon-Dosis wurde in 6 Monaten von 12,5 mg/T (im Median) auf 9,0 mg/T reduziert ($p=0,0006$). Eine immunsuppressive Therapie konnte bei 36 von 60 Patienten (62%) abgesetzt werden. Bei 28 von 49 Patienten, die eine vollständige Remission erreichten (57%), trat ein Rezidiv auf (im Median 11,5 Monate). Bei 14 von 27 Patienten (52%) war dem Rezidiv eine B-Zell-Erholung vorausgegangen. Obwohl die ANCA-Titer nach der Rituximab-Therapie abfielen, war das Rezidiv nicht mit einer ANCA-Positivität oder einem Anstieg der ANCA-Titer assoziiert. Weder die initiale Rituximab-Gabe (4 Infusionen à 375 mg/m² jeweils im Abstand von 1 Woche oder 2 Infusionen à 1 gm jeweils im Abstand von 2 Wochen) noch das Absetzen der immunsuppressiven Therapie (37 von 60 Patienten [62%]) beeinflusste den Zeitpunkt des Rezidivs. Achtunddreißig Patienten erhielten ≥ 2 Rituximab-Zyklen und bei 32 dieser Patienten (84%) konnte eine vollständige Remission erreicht oder beibehalten werden. Die IgM-Titer fielen ab, obwohl die IgG-Titer stabil blieben. Es traten 46 schwere Nebenwirkungen auf, 2 Vorfälle von später Neutropenie inbegriffen, die Rituximab zugeschrieben wurden.

Schlussfolgerung: In dieser Studie stellte Rituximab eine wirksame Remissionsinduktionstherapie bei einer AAV dar. Zwischen den 2 Therapie-Schematas war kein Unterschied bezüglich der Wirksamkeit zu verzeichnen. Eine fortgeführte immunsuppressive Therapie reduzierte die Rezidiv-Rate nicht. Rezidive traten auf, allerdings war eine Behandlungswiederholung erfolgreich und sicher. Ein eindeutiger Einfluss von Rituximab auf die Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen konnte nicht beobachtet werden. ANCA-Titer und B-Zell-Zahlen waren nicht ausreichend sensitiv, den Zeitpunkt einer Behandlungswiederholung zu bestimmen.

Kommentar

Morbus Wegener, mikroskopische Polyangiitis und das Churg-Strauss-Syndrom zählen zu den ANCA assoziierten Vaskulitiden. Eine Standardtherapie mit Steroiden und Cyclophosphamid führt in 70–90% aller Fälle zu einer Remission. Bei ca. der Hälfte dieser Patienten tritt jedoch innerhalb von 2 Jahren ein Rezidiv auf. Als Hauptprobleme gelten dabei eine Sepsis oder Myelosuppression, welche unter Um-

ständen letalen Folgen haben können. Die vorliegende retrospektive Studie präsentiert das bislang größte mit Rituximab behandelte Patientenkollektiv mit AAV. Interessant war zu beobachten, dass zwischen den zwei Therapie-Schematas (4 Infusionen à 375 mg/m² jeweils im Abstand von 1 Woche oder 2 Infusionen à 1 gm jeweils im Abstand von 2 Wochen) kein Unterschied zu verzeichnen war und das Fortführen einer immunsuppressiven Therapie die Rezidiv-Raten nicht reduzierte. Vor allem für Patienten mit M. Wegener, eine potentiell tödliche Erkrankung, ist es erfreulich, dass alternative Therapieformen eingesetzt werden können. Um den optimalen Zeitpunkt für eine Behandlungswiederholung zu bestimmen sind weitere Daten notwendig.

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

Ann Intern Med 150: 670–80, 2009

Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated Vasculitis

Cyclophosphamid Stoßtherapie oder tägliche orale Gabe von Cyclophosphamid zur Induktion einer Remission einer ANCA assoziierten Vaskulitis – die CYCLOPS Studie

K. de Groot, L. Harper, D. Jayne et al.

Zusammenfassung

Hintergrund: Die derzeitigen Therapieoptionen der Anti-Neutrophilen-cytoplasmatischen Antikörper (ANCA) assoziierten Vaskulitiden sind limitiert durch deren Toxizität. Bei dieser Studie wurde eine Therapie mit täglichem oralen Cyclophosphamid verglichen mit einer Cyclophosphamid-Stoßtherapie.

Methodik: Diese randomisierte, kontrollierte, nicht verblindete Studie fand an 42 Zentren in 12 Europäischen Ländern statt. 149 Patienten mit neu diagnostizierter, nicht lebensbedrohlicher ANCA assoziierter Vaskulitis und einer Nierenbeteiligung wurden eingeschlossen. 76 Patienten erhielten Cyclophosphamid mit 15 mg/kg alle 2–3 Wochen intravenös (i.v.) und 73 wurden mit oralem Cyclophosphamid mit 2 mg/kg täglich behandelt. In beiden Gruppen wurden zusätzlich Glucocorticosteroide eingesetzt. Als primärer Endpunkt wurde die Zeit bis zum Eintritt der Remission gewertet. Weitere Endpunkte waren Veränderungen der Nierenfunktion, Nebenwirkungen und die Kumulativdosis des Cyclophosphamids.

Ergebnisse: Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in der Zeit bis zur Remission (Hazard Ratio 1.098 [95%, 0,78–1,55]; $p=0,59$) oder der Anzahl der Patienten, welche eine Remission im Monat 9 erreichten (88,1% vs. 87,7%). 13 Patienten in der iv-Gruppe und 6 in der oral-Gruppe erreichten eine Remission und erfuhren eine Reaktivierung im weiteren Verlauf. Die absolute kumulative Dosis an Cyclophosphamid war in der oral-Gruppe höher als in der iv-Gruppe; 15,9g vs. 8,2g ($p=0,001$). Auch die Anzahl der Neutropenien war in der Gruppe mit intravenöser Stoßtherapie geringer (Hazard Ratio 0,41).

Schlussfolgerung: Die Cyclophosphamid Stoßtherapie war zum Erreichen der Remission genauso effektiv wie die orale Gabe bei insgesamt reduzierter kumulativer Dosis und geringerer Rate an Neutropenien.

Kommentar

Zu den ANCA assoziierten Vaskulitiden gehören der Morbus Wegener, die mikroskopische Polyangiitis und das Churg-Strauss Syndrom. Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob eine Cyclophosphamid-Stoßtherapie genauso effektiv ist wie eine tägliche, orale Gabe Cyclophosphamid. Die orale Therapie gilt immer noch als Standard, auch wenn in der täglichen Praxis bereits meist die Stoßtherapie eingesetzt wird. In dieser randomisierten und kontrollierten Studie wurde eine gleichwertige Effektivität beider Therapien gezeigt. Die Nebenwirkungen und insbesondere die Neutropenie und die kumulative Dosis an Cyclophosphamid konnten darunter reduziert werden.

In beiden Gruppen erhielten die Patienten initial Prednisolon mit 1mg/kg Körpergewicht und anschließender Reduktion. Nach Erreichen der Remission wurde die Therapie für 3 weitere Monate fortgeführt und dann bei allen Patienten auf eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin umgesetzt. Die Krankheitsaktivität wurde mit Hilfe des Birmingham Vasculitis Activity Index bewertet. Die Beobachtungszeit betrug 18 Monate. Insgesamt erreichten 78,9% der Patienten eine Remission mit gleicher Verteilung auf beide Gruppen. Eine Aussage bezüglich der Remissionsdauer kann in dieser Arbeit nicht getroffen werden.

In den letzten Jahren wurde viel unternommen, um die toxischen Nebenwirkungen der effektiven Therapie möglichst zu reduzieren und nach Alternativen zu suchen. Dank dieser Studie können wir eine bekannte, effektive Therapie mit weniger Nebenwirkungen weiter nutzen.

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

Rheumatology 48: 944–52, 2009

Mycophenolate mofetil is as efficacious as, but safer than, cyclophosphamide in the treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis and meta-regression

Mycophenolatmofetil ist genauso wirksam, jedoch sicherer als Cyclophosphamid bei der Behandlung der Lupusnephritis: eine Metaanalyse

A. Mak, J. Y. S. Tan, R. C. M. Ho et al.

Zusammenfassung

Zielsetzung: Seitdem sich Mycophenolatmofetil (MMF) als Immunsuppressivum bei der Behandlung der Lupusnephritis entpuppt hat, ist die Rolle von Cyclophosphamid in Frage gestellt. Die bislang durchgeführten Studien zum Vergleich beider Wirkstoffe lieferten uneinheitliche Ergebnisse, vor allem aufgrund heterogenem Design und kleiner Studiengröße. Eine aktualisierte Metaanalyse ist deshalb nötig.

Methoden: In der elektronischen Datenbank wurden zu folgenden Schlüsselwörtern Veröffentlichungen gesucht: Mycophenolat, Lupusnephritis, Nephritis, Glomerulonephritis. Primäres Ziel war es das relative Risiko (RR) für eine Remission nach 6 Monaten darzustellen. Zweitens wurde das relative Risiko für Mortalität und Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz gezeigt. Eine Meta-Regressionanalyse wurde durchgeführt, um Faktoren für Schwankungen bei den oben genannten untersuchten Parametern zu identifizieren.

Ergebnisse: 10 Studien mit insgesamt 847 Patienten wurden ausgewertet. MMF zeigte gleiche Effektivität, um eine Remission der Nephritis zu erreichen wie Cyclophosphamid (RR 1,052; 95% CI 0,950, 1,166). Außerdem waren die Ergebnisse bei Vergleich der Mortalität (RR 0,709; 95% CI 0,373, 1,347) und der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz (RR 0,453; 95% CI 0,183, 1,121) vergleichbar. Unter MMF entwickelten signifikant weniger Patienten eine Amenorrhoe (RR 0,212; 95% CI 0,094, 0,479) und eine Leukopenie (RR 0,473; 95% CI 0,269, 0,832). Außerdem war das Risiko für eine Herpesinfektion oder Pneumonie bei Patienten mit MMF geringer. Das Risiko für Diarrhoen bei MMF hingegen erhöht. Die Regressionanalyse zeigt, dass Patienten mit nicht weißer Hautfarbe von nicht asiatischer Volkszugehörigkeit bei der Remissionsrate große Schwankungen aufweisen.

Schlussfolgerung: MMF bietet gleiche Wirksamkeit, um eine Remission einer Lupusnephritis zu erreichen und zeigt gleiche Überlebensraten wie Cyclophosphamid. MMF scheint in der Behandlung einer Lupusnephritis sicherer zu sein als Cyclophosphamid.

Kommentar

In dieser Arbeit wurde eine Metaanalyse durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Mycophenolatmofetil und Cyclophosphamid bei der Behandlung der Lupus Nephritis zu vergleichen. Diese Metaanalyse beinhaltet die Auswertung von 10 Studien (zwischen 1966 und 2008) mit insgesamt 847 Patienten. Die bislang durchgeführten Studien zeigten differente Ergebnisse. Dies ist vor allem auf zu kleine Fallzahlen zurückzuführen und verschiedenartiges Studiendesign.

Es zeigt sich, dass MMF die gleiche Wirksamkeit bietet, um eine Remission der Lupusnephritis zu erreichen. Außerdem sind bei beiden Wirkstoffen die Überlebensraten vergleichbar. MMF scheint die Rate an terminaler Niereninsuffizienz nicht besser zu reduzieren als Cyclophosphamid. MMF stellt sich aber als sicherer heraus bei der Behandlung der Lupusnephritis: Amenorrhoe, Leukopenien und Infektionen treten seltener auf. Diarrhoen treten bei MMF gehäuft auf.

Insgesamt müssen auch in dieser Metaanalyse die Einschränkungen der primären Studien berücksichtigt und die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden. Wichtig zu beachten ist ebenfalls, dass in vielen Studien durch eine orale Gabe von Cyclophosphamid höhere Dosierungen gegeben wurden und so die Rate an Nebenwirkungen unter Cyclophosphamid nun höher erscheint als bei aktuell etablierter intravenöser Gabe.

Zusammenfassend sollte die Wahl der Therapie individuell abgestimmt werden auf Faktoren wie Patientengeschlecht, -alter, -komorbiditäten und weitere Krankheitsmanifestationen. Aktuellere, größere und über einen längeren Zeitraum durchgeführte Studien sind nötig, um mehr Aufschluss über die Frage zu bekommen, ob MMF tatsächlich gegenüber Cyclophosphamid präferiert werden sollte.

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

Lancet 373: 1253–63, 2009

Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial.

Zoledronsäure und Risedronat in der Prävention und Behandlung der Glukokortikosteroid induzierten Osteoporose (HORIZON): eine multizentrische, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie

D. M. Reid, J. P. Devogelaer, K. Saag et al.
for the HORIZON investigators

Zusammenfassung

Hintergrund: Ein dauerhafter Gebrauch von Glukokortikosteroiden (GC) führt zu Verlust an Knochensubstanz und einem erhöhten Frakturrisiko. Orale Bisphosphonate steigern die Knochendichte und reduzieren die Häufigkeit von Wirbelkörperfrakturen, aber sind mit einer schlechten Compliance und Adhärenz assoziiert. Zoledronsäure ist ein sehr potentes Bisphosphonat, das bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose die Frakturrate reduziert. Es muss nur 1× jährlich intravenös infundiert werden. HORIZON: Health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly.

Methoden: Einschlusskriterien: Männer und Frauen 18–85 Jahre und mit mindestens 7,5mg oralem Prednisolonäquivalent für mindestens weitere 12 Monate. 54 Zentren in 16 Ländern – kein deutsches Zentrum involviert. Krankenhausbasierte Studie. Beim Screening wurde eine Röntgendiagnostik der LWS durchgeführt (*Grund für Ausschluss von Deutschland – Strahlenschutz?*) um sicherzustellen, dass mindestens 3 Wirbel für die Knochendichtemessung geeignet waren.

1:1 Randomisierung auf entweder 5mg Zoledronsäure als 100ml Infusion über 15–20 Minuten, plus tägliches orales Placebo, oder 5mg tgl. orales Risedronal versus 1× jährlich Placebo-Infusion. Stratifizierung nach Dauer der GC Behandlung vor der Randomisierung (größer/kleiner 3 Monate). Alle Patienten erhielten 400–12.000 i.U. Vitamin D pro Tag und 1g Calcium pro Tag. Nach 6 und 12 Monaten erfolgte eine Knochendichtemessung mit Doppelröntgen-Absorptiometrie (DXA).

Primärer Endpunkt: % Veränderung der Knochendichte von Baseline L1-L4 nach 12 Monaten. Sekundärer Endpunkt: % Veränderung der Knochendichte an anderen Stellen und Auftreten von Frakturen (thorakale und lumbale WS).

Marker des Knochenstoffwechsels wurden ebenfalls untersucht: β -C terminale Telopeptide von Typ I Kollagen, Prokollagen Typ I Aminoterminales Peptid (β -CTX, PINP).

Sicherheitsanalyse: insbesondere wurde auf Osteonekrosen der Kiefer und Hüfte geachtet, aber auch auf Herzrhythmusstörungen, Verschlechterung der Nierenfunktion, Hypokalzämien, verzögerte Frakturheilung, Todesursachen.

Lebensqualität: EQ-5D Score baseline, nach 3,6 und 12 Monaten.

Statistik: IIT Analyse. Non-inferiority Studie, ANCOVA und x2 Test.

ClinicalTrials.gov: NCT00100620

Sponsor: Novartis

Ergebnisse: 545 Patienten in der Präventionsgruppe (bei der Basisuntersuchung für weniger als 3 Monate GC erhalten); 288 in der Behandlungsgruppe (bei der Basisuntersuchung für mehr als 3 Monate GC erhalten). 93% aller Patienten (n=771) komplettierten die Studiendauer von einem Jahr. 68% der Patienten waren Frauen, von diesen waren 66% menopausal. 14% in der Behandlungsgruppe und 14% in der Präventionsgruppe hatten Frakturen bei der Baseline Visite. Die mediane Prednisolondosis war in allen Gruppen gleich. Der primäre nicht-Inferioritäts-Endpunkt wurde erreicht. Nach 12 Monaten war die lumbale Knochendichte in der Zoledronsäure Gruppe mehr angestiegen, als in der Risedronat Gruppe (sowohl im Behandlungs-, als auch im Präventionsarm). Mittlere Differenz 1,36%. Nach 12 Monaten hatte Zoledronsäure zu einem signifikanten Anstieg der Knochendichte am Femurkopf geführt (im Vergleich zu Risedronat) in beiden Gruppen, allerdings war am distalen Radius der Anstieg für Zoledronsäure nur im Behandlungs- und nicht im Präventionsarm signifikant dem oralen Risedronat überlegen. Nach 6 Monaten war der Anstieg der Knochendichte an der lumbalen WS für Zoledronsäure signifikant höher, als für orales Risedronat, ebenso an der gesamten Hüfte, am trochanter major und Femurkopf. Bezüglich der Rate an Wirbelfrakturen ergab sich unter Zusammennahme von Behandlungs- und Präventionsarm für beide Medikamente kein signifikanter Unterschied, die Rate an neu aufgetretenen Frakturen war insgesamt sehr niedrig (5 in der Zoledronat und 3 in der Risedronat Gruppe).

Die absoluten Konzentrationen der gemessenen Biomarker wurden durch beide Medikamente konsistent reduziert. Allerdings war die Abnahme der Konzentration beider Biomarker im Zoledronat Arm signifikant stärker als im Risedronat-Arm (nach 12 Monaten). Mit der Ausnahme von P1NP in der Präventions-Subgruppe hatte Zoledronat einen gesteigerten inhibitorischen Effekt auf die beiden Biomarker zu allen Messzeitpunkten, ab Tag 9–11. In der Präventions-Subgruppe, zeigten sich die signifikanten Reduktionen für Zoledronat/P1NP erst ab Monat 3.

Die Compliance in dieser Studie war gut (95–98%). Nebenwirkungen waren in der Zoledronat-Gruppe signifikant häufiger, als in der Risedronat Gruppe, sowohl

in der Präventions- als auch in der Behandlungs-Subgruppe. Dies lag an einer höheren Nebenwirkungsrate innerhalb der ersten 3 Tage nach der Infusion (Influenza-artiges Krankheitsbild, Fieber). Nach diesen 3 Tagen waren die Nebenwirkungen vergleichbar. Bei mehr als 2% der Patienten traten muskuloskeletale und Bindegewebs-Nebenwirkungen auf, gefolgt von gastrointestinalen und kardialen Nebenwirkungen. Die 7 aufgetretenen Todesfälle wurden als nicht medikationsbedingt eingestuft. Es traten keine Osteonekrosen des Kiefers auf, eine Osteonekrose langer Röhrenknochen bei einem RA-Patienten war wahrscheinlich bereits vor Beginn der Bisphosphonat-Therapie vorhanden gewesen. 93% der Patienten hatten vor Therapiebeginn eine normale Nierenfunktion. Bei 9 Zoledronat und 6 Risedronat Patienten traten signifikante renale Ereignisse auf, die bis auf eines reversibel waren. Alle wurden Begleiterkrankungen und nicht der Studienmedikation zugeordnet. 6 Patienten in jeder Gruppe hatten okuläre Nebenwirkungen (Konjunktivitis, Blepharitis, 1 Episkleritis). Die Lebensqualität zeigte in beiden Therapiearmen keine signifikante Veränderung.

Am Ende der Studie wurden die Patienten befragt, welchen Medikationsmodus sie bevorzugen würden, 81% bevorzugten die intravenöse Medikation.

Diskussion: Eine jährliche Infusion von Zoledronat steigert die Knochendichte lumbal, am Femurhals, trochanter major und Hüftgelenk deutlicher, als tägliches orales Risedronat innerhalb eines Jahres. Dieser Vorteil für Zoledronat zeigte sich bereits nach 6 Monaten. Während Risedronat den weiteren Verlust an Knochensubstanz aufhält, vermag Zoledronat die Knochendichte lumbal und am Hüftgelenk sogar zu steigern. Zoledronat hat einen schnelleren und ausgeprägteren Effekt auf die Biomarker für den Knochenstoffwechsel, als Risedronat. Dieser Effekt könnte für die Verhinderung der GC-induzierten Osteoporose von besonderer Bedeutung sein, denn die Abnahme der Knochendichte und das erhöhte Frakturrisiko können bereits innerhalb weniger Monate nach dem Beginn der GC-Behandlung evident werden. Bemerkenswerter Weise wurden die niedrigsten Werte für die Marker des Knochenumsatzes innerhalb der ersten 9–11 Tage nach der Zoledronat Infusion gemessen, und die Werte stiegen im weiteren Verlauf wieder an. Es kam also nicht zu einer kompletten Blockade des Knochenumbaus. Möglicher Weise sind viel größere Studienpopulationen und längere Beobachtungsdauern erforderlich, um den tatsächlichen Einfluss der Bisphosphonate auf die Frakturrate bei GC-induzierter Osteoporose zu evaluieren. Der Zusammenhang zwischen Markern des Knochenumbaus, Knochendichte in der DXA Messung und Rate vertebraler Frakturen ist bisher nicht in entsprechenden Studien evaluiert worden, in allen Studien zur GC-induzierten Osteoporose waren die Frakturen der Endpunkt, nicht die Knochendichte. Da

sämtliche Studien bisher auf maximal 12–24 Monate angelegt waren, ist bezüglich der Beurteilung der Langzeiteffektivität dieser Medikamente Vorsicht geboten.

Zoledronat hat ein akzeptables Nebenwirkungsprofil, lediglich Fieber nach der Infusion war ein Problem, dieses tritt jedoch, wie in anderen Studien gezeigt werden konnte, seltener auf, wenn parallel Ibuprofen oder Paracetamol gegeben werden.

Die gängigen Therapierichtlinien empfehlen Risedronat oder Alendronat bei Patienten unter GC, die ein erhöhtes Frakturrisiko haben. Diese Studie zeigt jedoch, dass Zoledronat stärkere Anstiege in der Knochendichte und schnellere und stärkere Anstiege im Knochenumbau ermöglicht, als orales Risedronat.

EDITORIAL/COMMENT LANCET

Glococorticosteroid-induzierte Osteoporose: Hoffnung am HORIZONT

30–50% aller Patienten, die chronisch GC erhalten, erleiden eine Fraktur. GC verringern die Knochenneubildung durch Verkürzung der Lebensdauer von Osteoblasten und Osteozyten. Bisphosphonate reduzieren die Knochenresorption durch ihre Effekte auf die Osteoklasten. Orales Alendronat und Risedronat sind effektiv in der Behandlung einer manifesten GC induzierten Osteoporose, und Risedronat kann diese auch verhindern. Trotz dieser Indikation ist die Adhärenz der Patienten gegenüber den Bisphosphonaten oft schlecht: diese ist aber für die Wirksamkeit essenziell. Dieses Problem kann mit intravenösen Bisphosphonaten umgangen werden.

Kritik: die Studie war nur von kurzer Dauer, hatte keinen Placebo Arm, und die Power war zu gering, um Unterschiede im Frakturrisiko herauszuarbeiten. Es sei Vorsicht geboten, von den Surrogatmarkern Knochendichte und Knochenstoffwechselfparameter auf eine bessere Effektivität zu schließen. Es gibt auch Frakturen bei Patienten, bei denen die Knochendichte noch im Normbereich lag.

Die beste Dosierungsstrategie, auch bezüglich der Kosteneffektivität, für Zoledronat sei noch nicht klar, dies sei aber insbesondere im Hinblick auf die wahrscheinlich lange Anwendungsdauer und mögliche negative Effekte durch „Übersuppression“ des Knochenumbaus wichtig.

Es sei auch fraglich, ob Zoledronat bzw. Bisphosphonate überhaupt die richtige Therapie/Prävention der GC-induzierten Osteoporose seien, da hierbei, im Gegensatz zur postmenopausalen Osteoporose, eine Hemmung der Knochenneubildung, und nicht eine gesteigerte Knochenresorption im Vordergrund stehe, wie durch experimentelle Studien belegt sei.

Anabole Medikamente wie Teriparatid, welche die Knochenneubildung über eine Aktivierung von Osteoblasten und Osteozyten steigern, könnten hier einen

besseren Effekt haben, als die Bisphosphonate. Teriparatid war dem Alendronat insbesondere bezüglich WK Frakturen überlegen, nicht nur bezüglich der Steigerung der Knochendichte bei GC induzierter Osteoporose.

Andererseits können Bisphosphonate die Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten in vitro und in vivo hemmen, so dass zumindest teilweise der Effekt bei der GC induzierten Osteoporose aus dem Erhalt des Osteozytennetzwerks und der Verlängerung der Lebensspanne knochenbildender Zellen resultiert.

Weitere Studien seien erforderlich um die Differenzialindikation der verschiedenen antiosteoporotischen Medikamente in der Therapie und Prävention der GC induzierten Osteoporose zu klären.

Kommentar

In Deutschland werden zur Osteoporoseprophylaxe und -Therapie, auch bei GC induzierter Osteoporose bzw. bei längerfristiger Therapie (über 3 Monate) mit mehr als 5 mg Prednisolonäquivalent, die Leitlinien der Deutschen Vereinigung für Osteologie angewandt (DVO). Aktuell empfehlen diese bei prämenopausalen Frauen zur **Prophylaxe** Calcium und Vitamin D3, bei postmenopausalen Frauen mit einer Basis Knochendichte $< -1,5$ wird Alendronat, Risedronat oder zyklisches Etidronat per os, bei Männern wird Alendronat empfohlen. Diese Leitlinien sind allerdings von 2006 und werden derzeit überarbeitet. Naturgemäß sind Teriparatid und Zoledronat hier noch nicht enthalten.

Der Kostenfaktor spielt sicher bei der Therapieentscheidung eine nicht unerhebliche Rolle. Ein Problem ist sicher auch das mögliche Auftreten von Osteonekrosen des Kiefers, welches insbesondere in der Onkologie bei der Therapie mit Zoledronat beobachtet wurde. Hier scheinen sich ursächlich Zusammenhänge mit dem Zahnstatus bzw. mit vorangegangenen, ausgedehnten Zahnbehandlungen herauszukristallisieren- ebenso wie ein Zusammenhang mit einem Alter > 60 Jahren und weiblichem Geschlecht wurde beschrieben. Ein klarer Zusammenhang mit der Art des Bisphosphonates und der Therapiedauer konnte bisher nicht gezeigt werden.

Letztlich ist eine endgültige Aussage zur Differenzialindikation der Osteoporosetherapeutika bei der GC induzierten Osteoporose noch nicht möglich, Zoledronat ist aber sicher ein geeignetes Reservemedikament, wenn orale Bisphosphonate und Teriparatid nicht eingenommen werden können (z.B. Refluxösophagitis) oder unwirksam sind bzw. an der Compliance der Patienten Zweifel bestehen.

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

Ann Rheum Dis 68: 1131–5, 2009

Cardiovascular morbidity in psoriatic arthritis

Kardiovaskuläre Morbidität bei Psoriasisarthritis

D. D. Gladman, M. Ang, L. Su et al.

Zusammenfassung

Hintergrund: Patienten mit Psoriasis (PsO) und Psoriasisarthritis (PsA) haben eine signifikant höhere kardiovaskuläre (CV) Mortalität. Die PsO ist dabei ein unabhängiger Risikofaktor für einen Myokardinfarkt. Die vorliegende Studie diente der prospektiven Untersuchung, ob bei PsO- und PsA-Patienten auch eine erhöhte CV-Morbidität besteht, wie hoch deren Prävalenz ist und welche Risikofaktoren für ihre Entwicklung identifiziert werden können.

Methoden und Patienten: An der Universität von Toronto wurde 1978 im Zentrum für Prognostische Studien die Psoriasis-Arthritis-Klinik zur Generierung einer prospektiven longitudinalen Observationskohorte gegründet. Für die Studie wurden alle PsA-Patienten ab Januar 1978 bis Juni 2004 eingeschlossen. Die Patienten wurden bezüglich Alter bei Erkrankungsbeginn, Erkrankungsdauer, klinischer Untersuchung (Zahl florider entzündeter Gelenke, Fehlstellungen, PASI [Ausmaß der Hautbeteiligung]), Labor (BSG), CV-Risikofaktoren (CV-RF) sowie Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Angina pectoris, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und cerebrovaskuläres Ereignis [CVA]) alle 6–12 Monate verfolgt. Als Vergleichsgruppe diente der Canadische Community Health Survey (CCHS), in welchem 2000–2001 eine Querschnittsuntersuchung des Gesundheitsstatus von knapp 40.000 Bewohnern von Ontario >12 Jahre erhoben wurde. Standardisierte Prävalenz-Ratios (SPR) wurden erstellt. Mittels Cox-Regression wurden CV-Risikofaktoren ermittelt.

Ergebnisse: 648 Patienten (56,2% männlich) mit einem mittleren Alter von 43,5 Jahren und durchschnittlicher Beobachtungsdauer von 8,3 Jahren wurden im Rahmen der Studie von betreut; die mittlere Erkrankungsdauer der PsO lag bei 14,6 Jahren, die der PsA bei 7,4 Jahren. Erhöhte Prävalenzen wurden für arterielle Hypertonie, Angina pectoris und Myokardinfarkt mit einer geschlechts- und alters-adjustierter SPR (95% Konfidenzintervall) von 1,9 (1,59–2,27), 2,0 (1,24–3,12) und 2,6 (1,73–2,80) respektive, ermittelt. Die Prävalenz einer CV-Erkrankung assoziierte Faktoren waren Diabetes, Hyperlipidämie und erhöhter PASI-Score (>20). Andere signifikante Assoziationen ergaben sich nicht.

Schlussfolgerung: PsA-Patienten sind, verglichen mit der Allgemeinbevölkerung, einem erhöhten CV-Erkrankungsrisiko ausgesetzt. Neben den bekannten CV-RF wurde auch das Ausmaß der Hautbeteiligung als Risikofaktor für eine CV-Erkrankung identifiziert.

Kommentar

In dieser Studie wurde erstmals *prospektiv* die kardiovaskuläre Morbidität von PsA-Patienten untersucht. Dabei wurde neben den bekannten CV-RF auch das Ausmaß der Hautbeteiligung als RF für ein erhöhtes CV-Erkrankungsrisiko identifiziert. Keine erhöhten Prävalenzzahlen wurden für Herzinsuffizienz und cerebro-vaskuläre Ereignisse, also Folgeerkrankungen erhöhter CV-RF, gefunden, Befunde, die auch von den Autoren möglicherweise auf die insgesamt zu geringe Zahl an Patienten (zu geringe *power der Studie*) zurückgeführt wurden. Daten über den Einfluss des BMI oder des CRPs wurden leider nicht generiert. Auf der anderen Seite geben die Autoren zu bedenken, dass durch die Vielzahl an statistischen Tests („multiple testing“) eventuell ein zu hoher Typ-I-Fehler aufgetreten sein könnte, d.h. zu hohe Prävalenz-Zahlen generiert sein mögen. Tatsächlich wurde zumindest keine Bonferoni-Korrektur in der statistischen Auswertung angegeben.

Interessant in diesem Zusammenhang sind Daten einer in der gleichen Ausgabe publizierten Studie aus Nijmegen von Radovits BJ et al. (*Disease activity as a risk factor for myocardial infarction in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2009; 68:1271–6*), in welcher im Rahmen eines Case-Control-Vergleichs die Erkrankungsaktivität von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA)-Patienten (Erkrankungsdauer <1 Jahr, keine DMARDs) über die Zeit mit dem Risiko, einen Myokardinfarkt (MI) zu entwickeln, verglichen wurde. Die Höhe der Erkrankungsaktivität (DAS28 >4 oder ≤4) machte dabei keinen Unterschied, so dass die Autoren hypothesierten, dass – neben den üblichen CV-RF – auch eine geringe(re) Ausprägung der entzündlichen Aktivität für ein erhöhtes MI-Risiko ausreichen könne. In diesem Zusammenhang gibt es Hinweise, dass auch junge RA-Patienten mit geringer DAS-Aktivität bereits eine höhere Intima-Dicke oder eine veränderte Endothelzellreaktivität zeigen. Möglicherweise könnte darüber hinaus aber auch die Erkrankungsdauer ein entscheidender Faktor für eine erhöhte CV-Morbidität sein.

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass nun auch in einer ersten prospektiven Studie eine erhöhte CV-Morbidität bei PsA-Patienten nachgewiesen wurde, und somit die bekannten, allerdings retrospektiv erhobenen Daten in dieser Hinsicht bestätigt. Nicht nur Patienten mit RA oder systemischem Lupus erythematodes, sondern eben vermutlich alle Erkrankungen mit chronischer Entzündung, so auch die Erkrankungen aus der Gruppe der Spondylarthritiden, sind durch ein erhöhtes CV-Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko gefährdet, so dass für die klini-

sche Praxis gelten muss, eben alle CV-RF immer wieder zu überprüfen oder schon bestehende Komorbiditäten entsprechend im Therapie-Konzept zu berücksichtigen und gegebenenfalls interdisziplinär zu behandeln. Auch im Lichte der Daten des zweiten Artikels muss selbstverständlich versucht werden, die Erkrankungsaktivität dabei so gering wie möglich zu halten.

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

J Rheumatol 36: 6, 1195–9, 2009

Determinants of risk for venous and arterial thrombosis in primary antiphospholipid syndrome and in antiphospholipid syndrome with systemic lupus erythematosus

Risikofaktoren für arterielle und venöse Thrombosen bei primärem Antiphospholipidsyndrom und bei lupus-assoziiertem Antiphospholipidsyndrom

A. Danowski, M. N. L. de Azevedo,
J. A. de Souza Papi et al.

Zusammenfassung

Hintergrund: Das Antiphospholipidsyndrom (APS) ist durch Thrombose (venös und arteriell) sowie Schwangerschaftskomplikationen in Zusammenhang mit dem Nachweis von Lupusantikoagulans (LAK), Anticardiolipin-Antikörper (ACA) der IgG- oder IgM-Fraktion oder beta-2-Glykoprotein-1-Antikörper der IgG- oder IgM-Fraktion charakterisiert. In den meisten Studien erleidet nur ein geringer Teil der Patienten mit Antiphospholipid-Antikörpern (aPL) eine klinische Manifestation.

Methoden: Eine Querschnittsstudie von konsekutiven Patienten am Hopkins Lupus Center wurde durchgeführt. In Interviews und bei der Durchsicht der Akten wurden folgende Variablen erfasst: Geschlecht, Rasse, arterielle Hypertonie, Triglyceride, Cholesterin, Tabakabusus, Diabetes mellitus, Homocystein, Krebs, Hepatitis C, Hormonersatztherapie/orale Kontrazeptiva, hereditäre Thrombophilie, Anticardiolipin-Antikörper IgG, IgM und IgA sowie Lupusantikoagulans. Unser Ziel war es, Risikofaktoren zu identifizieren, die mit Thrombose und Schwangerschaftskomplikationen bei Patienten mit aPL assoziiert sind.

Ergebnisse: Insgesamt wurden 122 Patienten (84% weiblich, 74% Kaukasier) untersucht. Die Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt: primäres APS, APS in Assoziation mit systemischem Lupus erythematosus (SLE) und Patienten mit SLE und aPL, aber ohne Thrombose oder Schwangerschaftskomplikationen.

Venöse Thrombosen waren mit hohen Triglyceriden ($p=0,001$), hereditärer Thrombophilie ($p=0,02$), Anticardiolipin-Antikörpern $\text{IgG} > 40$ ($p=0,04$) und Lupusantikoagulans ($p=0,012$) assoziiert. Hypertriglyceridämie war mit einem 6,4-fachen Risiko, hereditäre Thrombophilie mit einem 7,3-fachen Risiko und Anticardiolipin-Antikörper > 40 GPL mit einem 2,8-fachen Risiko für venöse Thrombosen vergesellschaftet.

Arterielle Thrombosen waren mit arterieller Hypertonie ($p=0,008$) und erhöhtem Homocystein ($p=0,044$) assoziiert. Arterielle Hypertonie war mit einem 2,4-fachen Risiko für arterielle Thrombosen vergesellschaftet. Keine Korrelationen wurden für Schwangerschaftskomplikationen gefunden.

Schlussfolgerung: Thrombosen und Schwangerschaftskomplikationen treten häufiger bei lupus-assoziiertem APS als bei primärem APS auf. Die Risikofaktoren unterscheiden sich für venöse und arterielle Thrombosen bei APS. Die Behandlung der arteriellen Hypertonie ist vielleicht die wichtigste Maßnahme um arterielle Thrombosen zu reduzieren. Erhöhte Triglyceride sind deutlich mit venösen Thrombosen assoziiert, aber der Vorteil einer entsprechenden Therapie ist nicht belegt. Hereditäre Thrombophilie ist mit venösen aber nicht mit arteriellen Thrombosen assoziiert, weswegen es nur bei venösen Thrombosen als kosteneffektiv erscheint, wenn man nach hereditärer Thrombophilie fahndet.

Kommentar

Beim Antiphospholipid-Syndrom (APS) handelt es sich um die häufigste Ursache von erworbener Hyperkoagulabilität.

Für das APS wurden von einer internationalen Konsensuskonferenz 1999 Klassifikationskriterien definiert und 2006 revidiert, die sogenannten Sapporo-Kriterien. Wie alle Klassifikationskriterien mögen sie bei individuellen atypischen Fällen versagen, dennoch sind sie auch im Alltag für den Kliniker äußerst hilfreich. Ein APS wird dann klassifiziert, wenn sowohl mindestens ein klinisches als auch mindestens ein Labor-Kriterium vorliegen. Als klinische Kriterien gelten arterielle, venöse oder Kleingefäß-Thrombosen in beliebigen Organen sowie Schwangerschaftsmorbidität. Letztere Komplikation wird definiert als

- Abort eines morphologisch normalen Fetus nach oder in der 10. Schwangerschaftswoche,
- Frühgeburt vor der 34. Schwangerschaftswoche wegen Präeklampsie, Eklampsie oder Plazentainsuffizienz ODER
- mindestens drei Aborte vor der 10. Schwangerschaftswoche ohne andere Ursachen wie z. B. chromosomale Aberrationen.

Als Laborkriterien werden Anticardiolipin IgG/IgM, beta2-Glycoprotein-1.IgG/IgM oder Lupusantikoagulans genannt. Diese müssen mindestens zweimal im Abstand von 12 Wochen nachgewiesen werden, um lediglich transiente Erhöhungen z.B. im Rahmen eines Infektes auszuschließen, die vor allem für Anticardiolipin-Antikörper der IgM-Fraktion bekannt sind.

In früheren Studien konnte gezeigt werden, dass das Thromboserisiko von aPL-positiven Patienten mit dem Nachweis von Lupusantikoagulans, hochtitrigen Anticardiolipin-IgG und Persistenz von aPL assoziiert ist. Das Thromboserisiko bei lupusassoziiertem APS liegt ungleich höher als bei primärem APS. Für SLE-Patienten, die bislang kein APS-definierendes klinisches Ereignis hatten, fand die gleiche Gruppe, die die vorliegende Arbeit präsentiert, in einer prospektiven Studie ein 50 prozentiges Risiko für venöse Thrombosen in einem Zeitraum von 20 Jahren (*J Rheumatol* 2002).

Der Nachweis von aPL bei asymptomatischen Patienten mit SLE oder anderen Kollagenosen ist häufig, so dass sich in der alltäglichen Versorgung dieser Patienten oft die Frage stellt, ob bei einem/einer individuellen aPL-positiven Patientin ein hohes Risiko für Thrombosen oder Schwangerschaftskomplikationen vorliegt sowie ob und welche prophylaktischen Maßnahmen zu ergreifen sind. Die sogenannte „2 hit“-Hypothese geht davon aus, dass zum Nachweis von aPL noch ein zweiter Treffer oder Risikofaktor hinzukommen muss, dass eine derartige Komplikation auftritt.

Die vorliegende Querschnittsstudie wollte zum einen solche zweiten Treffer anhand einer relativ großen Population mit einer hohen Rate an Komplikationen untersuchen und zum anderen klären für welche APS-definierenden Komplikationen der aPL-Nachweis überhaupt prädestiniert. Bei 122 Patienten waren 39 arterielle Thrombosen, 46 venöse Thrombosen, incl. Lungenarterienembolie und 39 Aborte bzw. Frühgeburten zu verzeichnen.

Von allen untersuchten Risikofaktoren wie Geschlecht, Rasse, arterielle Hypertonie, Triglyceride, Cholesterin, Tabakabusus, Diabetes mellitus, Homocystein, Krebs, Hepatitis C, Hormonersatztherapie/orale Kontrazeptiva, hereditäre Thrombophilie, Anticardiolipin-Antikörper IgG, IgM und IgA sowie Lupusantikoagulans waren arterielle Hypertonie, Hyperhomozysteinämie und Hormontherapie in der univariaten Analyse mit einer arteriellen Thrombose assoziiert, wobei nur die arterielle Hypertension als unabhängiger Risikofaktor die multivariate Analyse überstand, was ihre herausragende Bedeutung bei dieser Komplikation unterstreicht. Damit liefert diese

Studie ein weiteres Argument für die Notwendigkeit der konsequenten Kontrolle kardiovaskulärer Risikofaktoren und insbesondere der arteriellen Hypertonie bei Patienten mit SLE oder APS.

Wie erwartet war der Nachweis von Anticardiolipin-IgG >40 GPL und von Lupusantikoagulans mit venösen Thrombosen assoziiert. Eine noch stärkere Assoziation fand sich für hereditäre Thrombophilie und überraschender Weise die stärkste für Hypertriglyceridämien. Dieser Risikofaktor fand sich bereits in zwei Studien zur idiopathischen Thrombose. Der ätiologische Zusammenhang bleibt aber unklar. Genauso wenig ist bekannt, ob eine therapeutische Intervention zur Senkung der Hypertriglyceridämie das Thromboserisiko günstig beeinflussen kann.

Obwohl Schwangerschaftskomplikationen in der Population fast genauso häufig vorlagen wie arterielle oder venöse Thrombosen, konnte für die untersuchten Risikofaktoren inklusive aPL keine Assoziation gefunden werden. Andere Studien in der Normalbevölkerung und bei APS sprechen aber für eine Rolle von hereditärer Thrombophilie und Hyperhomocysteinämie.

Die vorliegende Studie hilft dabei, das Thromboserisiko besser abzuschätzen. Dagegen stellt sich die Frage, welche Prophylaxe in welchen Situationen zum Einsatz kommen sollte, schwieriger dar. Bei schwangeren Frauen mit aPL und habituellen Aborten wurde die Bedeutung des kombinierten Einsatzes von Acetylsalicylsäure und Heparin auch durch die Cochraneanalyse von *Empson et al.* 2005 unterstrichen.

Der Nachweis des prophylaktischen Wertes von Acetylsalicylsäure gegen Thrombosen in der APLASA-Studie (*Erkan et al., Arthritis Rheum* 2007) scheiterte dagegen an der geringen Patientenzahl bzw. der Seltenheit der thrombotischen Ereignisse. In einer Interimsanalyse wurde errechnet, dass für den Beleg der Effektivität in jedem Arm 30.363 Patienten erforderlich gewesen wären statt der 98 randomisierten Patienten in der gesamten Studie.

Die Autoren der vorliegenden Studie argumentieren aber aufgrund des hohen Komplikationsrisikos für eine anti-thrombotische Prophylaxe zumindest bei aPL-positiven SLE-Patienten. Da Heparin und Vitamin-K-Antagonisten in der Langzeittherapie aber ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil aufweisen, kommt trotz schlechter Datenlage im klinischen Alltag eben doch häufig die niedrig dosierte Acetylsäure zum Einsatz bei mehrfachem Nachweis von aPL bei Patienten mit Kollagenose.

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

Arthritis Rheum 60: 976–86, 2009

Golimumab, a new human tumor necrosis factor α antibody, administered every four weeks as a subcutaneous injection in psoriatic arthritis

Golimumab, ein neuer humaner TNF α -Antikörper, welcher im vierwöchigen Intervall als subkutane Injektion bei Psoriasis-Arthritis verabreicht wird

A. Kavanaugh, I. McInnes, P. Mease et al.

Zusammenfassung

Ziel: Die Erfassung der Wirksamkeit und Sicherheit von Golimumab bei Patienten mit aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA).

Patienten und Methoden: Erwachsene Patienten mit mindestens drei geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenken, negativem Rheumafaktor sowie einer manifesten Psoriasis wurden in drei Therapiearme randomisiert und doppel-blind mit subkutanen Injektionen behandelt. Dabei erhielten 113 Patienten ein Placebo, 146 Patienten Golimumab in einer Dosierung von 50mg und 146 Patienten Golimumab in einer Dosierung von 100mg im jeweils vierwöchigen Intervall über insgesamt 20 Wochen.

Voraussetzung für die Studienaufnahme war eine aktive PsA mit inadäquatem Ansprechen auf nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR) oder Basistherapeutika (DMARD). Eine Vorbehandlung mit TNF α -Blockern, Rituximab, Natalizumab oder zytotoxischen Substanzen war nicht zugelassen. Stabile Dosierungen von Methotrexat, NSAR und Steroiden ≤ 10 mg Prednisolonäquivalent waren erlaubt.

Die Wirksamkeit wurde in der Woche 14 sowie Woche 24 überprüft anhand folgender Aktivitätsscores: ACR20 (primärer Endpunkt), PASI (Psoriasis Area and Severity Index) sofern bei Studieneinschluss mehr als 3% der Körperoberfläche betroffen waren, SF-36 (Short Form 36 Health Survey), HAQ (Health Assessment Questionnaire), NAPSI (Nail Psoriasis Severity Index) und MASES (Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score).

In Woche 16 wurden Placebo- und Golimumab 50mg-Patienten, die eine geringere als 10%ige Verbesserung bezüglich geschwollener oder druckschmerzhafter Gelenke erreicht hatten (im Vergleich zum Studienbeginn) vorzeitig umgestellt auf 50mg Golimumab bzw. 100mg Golimumab. Diejenigen Patienten, die bereits auf 100mg Golimumab eingestellt waren, blieben bei dieser Dosierung.

Resultate: In der Woche 14 erreichten insgesamt 48% der Patienten der kombinierten Golimumab-Gruppe

(sowohl 50mg als auch 100mg) den primären Endpunkt im Vergleich zu 9% aus der Placebogruppe ($p < 0,001$).

In der Woche 24 erreichten 52% aller Patienten der Golimumab 50mg-Gruppe bzw. 61% der Golimumab 100mg-Gruppe den primären Endpunkt im Vergleich zu dem Patientenanteil von 12% aus der Placebogruppe ($p < 0,001$ für beide Vergleiche). Ähnliche Zahlen fanden sich bezüglich des Ansprechens für ACR50 und ACR70. Als wichtigster sekundärer Endpunkt fanden sich signifikant verbesserte Werte bei der Auswertung des HAQ- bzw. SF-36-Scores. Deutliche Verbesserungen fanden sich ebenfalls bei Berücksichtigung des DAS28-CRP-Scores, analog dazu signifikante Reduktion bei der Erfassung von Enthesitiden anhand des MASES-Scores und der Haut- und Nagelbeteiligung anhand von PASI- bzw. NAPSI-Score.

Bezüglich der Sicherheit fand sich ein ähnliches Profil dem der anderen TNF α -Blocker. Führend waren, hierbei Nasopharyngitiden (ein Drittel häufiger) und Infektionen des oberen Respirationstraktes (etwa doppelt so häufig). Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse, die als medikationsassoziiert anzusehen waren unterschied sich dabei hinsichtlich der Golimumab-Dosierung lediglich quantitativ nicht jedoch qualitativ. Die Fälle von Hautreaktionen im Bereich der Injektionsstelle (zumeist Erythemata) waren mit jeweils 3% in der kombinierten Golimumab-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe vergleichbar.

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 2% der Golimumab-Gruppe gezählt (eine Sepsis bei Cholezystitis, ein Abszess) versus 6% in der Placebogruppe (u.a. zwei Pneumonien, eine Urosepsis). Es wurden keine Tbc-Reaktivierungen beobachtet. Drei Malignome wurden in der kombinierten Golimumab-Gruppe berichtet (zwei Fälle eines Basalzellkarzinomas, ein Fall von Prostata-Ca). Antikörper gegen Golimumab entwickelten 4,6% der exponierten Patienten, keine jedoch bei denen, die gleichzeitig Methotrexat einnahmen.

Diskussion: Die Studie konnte bezüglich der vierwöchentlichen subkutanen Verabreichung von Golimumab eine effiziente Wirksamkeit bei suffizienter Sicherheit aufzeigen. Neben dem Erreichen der obengenannten primären und sekundären Endpunkte wurde mit der hier vorliegenden GO-REVEAL-Studie zum ersten Mal unter doppelblinden, Placebo-kontrollierten Bedingungen ein TNF α -Blocker auch hinsichtlich der Nagelbeteiligung bei Psoriasisarthritis-Patienten erfolgreich getestet.

Im Vergleich zwischen der Gabe von 50mg und 100mg Golimumab scheint letztere bezüglich der Psoriasis (im Gegensatz zur Nagelpsoriasis) etwas bessere Resultate zu liefern.

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

e-mail: 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.

Kommentar

Golimumab wird aller Voraussicht nach noch dieses Jahr zugelassen werden. Seine Wirksamkeit und Sicherheit dürfte sich dabei ebenso wie sein Anwendungsgebiet auf dem Niveau der etablierten drei TNF α -Antagonisten bewegen.

Die GO-REVEAL-Studie war zudem die erste ihrer Art, die eine Wirkung bezüglich der Nagelbeteiligung bei Psoriasis aufzeigen konnte. Die Schwachpunkte der Studie sind vergleichbar mit denen der GO-RAISE-Studie, welche die Anwendung der Substanz bei der Spondyloarthritis behandelte (u. a. fehlende Differenzierung der erlaubten NSAR, Steroide und Basistherapeutika sowie deren Dosierung). Auch bezüglich der radiologischen Progression unter Golimumab werden weitere Studien folgen müssen.

Auf den ersten Blick scheint der größte Vorteil in der Anwendung von Golimumab erneut in der Benutzerfreundlichkeit begründet zu sein. Zum Nachteil könnten diese sich jedoch wenden im Falle einer verschleppten Infektion, durch die sich ergebende grobmaschiger gestrickte Supervision. Gerade bei älteren, multimorbiden Patienten würde im Einzelfall schon die mit 2 Wochen angegebene Halbwertszeit von Golimumab Sorge bereiten.

PD Dr. J. Schedel, OA
Dipl. Biol. T. Xenitidis
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen

INTERNATIONAL

16.–21. Oktober 2009

73rd American College of Rheumatology AGM
Philadelphia, USA

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

Weitere ACR-Kongresse

6.–11. November 2010

Atlanta, USA

16.–19. Juni 2010

EULAR 2010 –
Annual European Congress of Rheumatology
Rom, ITALIEN

Tel. +41 44 716 30 30
Fax +41 44 716 30 39

e-mail: secretariat@eular.org
website: www.eular.org

Weitere EULAR-Kongresse

25.–28. Mai 2011

EULAR 2011
London, Vereinigtes Königreich

NATIONAL

14. November 2009

Hamburg
Klinikum Eilbeck, Haus 5

2. Hamburger Symposium für juvenile Sklerodermie

Thema:
Juvenile systemische Sklerodermie

Organisation:
Dr. Ivan Foeldvari

Anmeldung:
Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie
Kompetenzzentrum für Sklerodermie und
autoimmune Uveitis im Kindesalter

Am Klinikum Eilbek
Dehnhaiide 120
22081 Hamburg

Tel. 0 40 / 20 92 - 36 97
Fax 0 40 / 20 92 - 36 93
E-Mail: sprechstunde@kinderrheumatologie

11.–12. Dezember 2009

München
ArabellaSheraton Grand Hotel

XI. Bogenhausener Schulthersymposium

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

REGIONAL

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