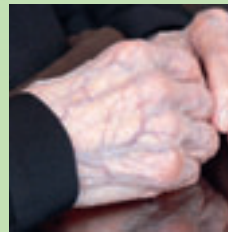
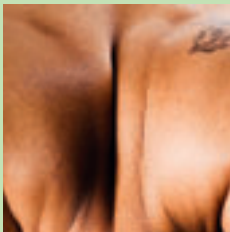


SONDERREPORT



Rheumatologie

Jahreskongress EULAR

European League Against Rheumatism

Kopenhagen, 10. bis 13. Juni 2009

**Arthrose | Rheumatoide Arthritis | Biologika |
Systemische Sklerodermie | Osteoporose |**

August 2009

Impressum

Verlag

Rosenfluh Publikationen AG
 Schaffhauserstrasse 13
 8212 Neuhausen a/Rhf.
 Tel. 052-675 50 60
 Fax 052-675 50 61
 E-Mail: info@rosenfluh.ch
 Internet: www.rosenfluh.ch

Redaktion

Dr. Renate Bonifer, Badenweiler
 Tel. 0049-7632-82 86 06
 Fax 0049-7632-82 86 07
 E-Mail: renate.bonifer@rosenfluh.ch

Sekretariat/Administration

Bjanka Coric
 Schaffhauserstrasse 13
 8212 Neuhausen a/Rhf.
 Tel. 052-675 50 60
 Fax 052-675 50 61

Anzeigenverkauf

Susi Glaus, SuMed Advertising
 Eisenbahnweg 87, 4125 Riehen
 Tel. 061-641 24 32
 Fax 061-641 24 43

Anzeigenregie

Rosenfluh Media AG
 Manuela Behr
 Schaffhauserstrasse 13
 8212 Neuhausen a/Rhf.
 Tel. 052-675 50 50
 Fax 052-675 50 51

Satz und Gestaltung

Rosenfluh Publikationen AG
 Manuela Bühler

Druck, Ausrüstung, Versand

AVD Goldach, 9403 Goldach

Copyright

Rosenfluh Publikationen AG
 8212 Neuhausen a/Rhf.
 Alle Rechte beim Verlag. Nachdruck und Kopien von Beiträgen und Abbildungen in jeglicher Form, wie auch Wiedergaben auf elektronischem Weg und übers Internet, auch auszugsweise, sind verboten bzw. bedürfen der schriftlichen Genehmigung des Verlags.

Hinweise

Der Verlag übernimmt keine Garantie oder Haftung für Preisangaben oder Angaben zu Diagnose und Therapie, im Speziellen für Dosierungsanweisungen.

SONDERREPORT
 ist eine Beilage zu ARS MEDICI

99. Jahrgang; ISSN 0004-2897

Inhalt

Kongressnotizen 4

Kongressecho 8

10 Jahre Biologika in der Rheumatologie 10
 Welchen Nutzen haben die Patienten?

Klinische und radiologische Remission ist möglich 13
 Rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Morbus Bechterew

Systemische Sklerodermie 16
 Komplexe Erkrankung mit vielfältigen Komplikationen

Medikamente bei Arthrose 18
 Schmerzmittel, Injektionen, Nahrungsergänzungsmittel oder Plazebo?

Chondroitinsulfat bei Kniegelenkarthrose 20
 Aktualisierung der EULAR-Empfehlungen gefordert

Biphosphonate bei postmenopausaler Osteoporose 22
 Brückenschlag von der Forschung zur Praxis



Tyrosinkinasehemmer kommen auch in der Rheumatologie

Spezifische Tyrosinkinasehemmer werden in der Onkologie bereits eingesetzt. Nun laufen in der Rheumatologie erste Studien mit dieser Substanzklasse. An einer Pressekonferenz stellte Professor Roy Fleischmann von der Universität Texas eine Studie mit dem noch markennamenlosen JAK-3-Kinasehemmer CP-690,550 (CP) vor. 384 Patienten mit aktiver rheumatoider Arthritis und mangelndem Ansprechen auf DMARD (disease modifying antirheumatic drugs) erhielten in dieser Dosisfindungsstudie sechs Monate lang zweimal täglich eine Tablette mit 1, 3, 10 oder 15 mg CP. Die Vergleichsgruppe



Roy Fleischmann

erhielt in den ersten drei Monaten 40 mg Adalimumab subkutan alle zwei Wochen und in den letzten drei Monaten zweimal täglich entweder 5 mg CP oder ein Placebo. Nach drei Monaten war der Anteil der Patienten mit einer 70-prozentigen Besserung der Gelenksymptome (ACR70) mit CP höher als in den Vergleichsgruppen. Er betrug mit CP 12,2, 24,6 und 28,1 Prozent (5/10/15 mg) gegenüber 3,8 Prozent mit Adalimumab und 5,1 Prozent mit Placebo. Die häufigsten CP-Nebenwirkungen waren Harnwegsinfektionen (4,4%), Diarrhö (4%), Bronchitis (3,7%) und Kopfschmerzen (3,7%).

Schwere Infektionen traten nicht auf. «Die Entwicklung niedermolekularer JAK-Inhibitoren als orale Medikamente sind ein neuer Ansatz für die Behandlung bei rheumatoider Arthritis», sagte Fleischmann. Die Wirkung dieser Substanzen sei potenziell präziser als die der bekannten DMARD, und sie wären überdies als Tabletten einfacher und bequemer zu applizieren als bisherige Biologika, die injiziert werden müssen. Außerdem sollten diese Substanzen nicht so teuer sein, da es sich nicht um Proteine handelt, meinte Fleischmann.

Abstract OP-0159: Kanik K, Fleischmann R et al.: Phase 2b dose ranging monotherapy study of the oral JAK inhibitor CP-690,550 or Adalimumab vs placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to DMARDs.

Wenn auch TNF-alpha-Hemmer versagen

Falls TNF-alpha-Hemmer bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis nicht den gewünschten Erfolg bringen, besteht wenig Hoffnung, dass andere Biologika helfen könnten. So erfüllte sich die Hoffnung nicht, dass ein anderer Angriffspunkt – nämlich die B-Lymphozyten – Erfolg versprechend sein könnte. Eine offene, sechsmonatige Pilotstudie mit 20 Patienten mit aktiver ankylosierender Spondyli-

tis ergab, dass bei den 10 TNF-alpha-Blocker-naiven Patienten mit Rituximab Erfolge zu verzeichnen waren (3 von 10 Patienten in Remission), während diese Therapie bei den 10 Patienten versagte, die zuvor bereits erfolglos mit TNF-alpha-Hemmern behandelt worden waren. Ein anderes Team verabreichte den T-Lymphozyten-Inhibitor Abatacept einem Morbus-Bechterew-Patienten, bei dem ver-

schiedene TNF-alpha-Hemmer nicht gewirkt hatten; auch hier stellte sich kein nachhaltiger Erfolg ein.

Abstract OP-0021: Song I et al.: Major clinical response of rituximab in active TNF-blocker-naive patients with ankylosing spondylitis but not in TNF-blocker-failure patients – an open label clinical trial.

Abstract SAT0252: Berner B et al.: Abatacept for therapy of spondyloarthritis due to therapy failure or contraindications of TNF-alpha antagonists.

Schlüsselsymptome für Kniearthrose

Fast alle Fälle von Kniearthrose könnten mithilfe von sechs klinischen Kriterien erkannt werden, so das Fazit einer EULAR-Expertengruppe. Als Schlüsselsymptome gelten anhaltender Bewegungsschmerz, kurzzeitige Morgensteifigkeit und reduzierte Funktion, hinzu kommen Krepitationen, eingeschränkte Beweglichkeit und knöchernen Auftreibungen. Die Wahr-

scheinlichkeit einer Kniearthrose steige von 19 Prozent bei persistierenden Knieschmerzen auf 39 Prozent bei gleichzeitigem Vorliegen kurzzeitiger Morgensteifigkeit und auf 99 Prozent, wenn alle klinischen Kriterien zutreffen. Die EULAR-Expertengruppe empfiehlt zudem das Röntgen des Kniegelenks in drei Ebenen. Klassische Merkmale der Arthrose im Röntgenbild

sind Gelenkspaltverschmälerung, Osteophyten und Sklerose des subchondralen Knochens. Andere bildgebende Verfahren wie MRI, Sonografie oder Szintigrafie seien hingegen nur selten nötig.

Abstract OP-0209: Zhang W et al.: EULAR evidence based recommendations for the diagnosis of knee osteoarthritis.

Zweiter Versuch mit Rituximab ist eine Option

Der Antikörper Rituximab (MabThera®) bindet das Oberflächenprotein CD20 auf B-Lymphozyten, diese werden dadurch zerstört. Somit werden alle Entzündungsprozesse gehemmt, die auf die Anwesenheit CD20-positiver B-Lymphozyten angewiesen sind.

Bei jedem dritten bis vierten Patienten mit rheumatoider Arthritis versagt Rituximab, obgleich in der Standard-Durchflusszytometrie keine CD20-positiven B-Lymphozyten mehr nachweisbar sind. Bisher vermutete man als Ursache eine B-Lymphozyten-unabhängige rheumatoide Arthritis, wie Dr. Edward Vital von der Universität Leeds sagte. Doch das scheint nicht der Fall zu sein. Vielmehr konnten Vital und sein Team mit einer hochsensitiven Durchflusszytometrie nachweisen, dass sich im Blut von 92 Prozent der Patienten mit Therapieversagen bei Rituximab doch noch B-Lymphozyten fanden. Aber auch bei fast jedem zweiten Patienten, der auf Rituximab ansprach, fanden

sie mit der empfindlicheren Methode noch B-Lymphozyten, nämlich bei 48 Prozent. Die britischen Forscher warfen darum die Hypothese einer B-Lymphozyten-unabhängigen rheumatoiden Arthritis und versuchten nach sechs Monaten bei den vermeintlichen Therapieversagern einen zweiten Zyklus Rituximab.

In der entsprechenden Studie wurden 104 RA-Patienten zunächst mit Rituximab behandelt (1. Zyklus). Bei rund einem Viertel der Patienten, 25 Personen, schlug die Therapie nicht an. Die Persistenz von B-Lymphozyten sowie eine höhere Rate zirkulierender Plasmazellen war mit dem schlechten oder fehlenden Ansprechen assoziiert. Allerdings fand sich auch im Blut von 3 der Non-Responder eine komplette B-Lymphozyten-Depletion.

Nach dem zweiten Zyklus Rituximab wa-



Edward Vital

ren bei jedem zweiten ursprünglichen Non-Responder keine B-Lymphozyten mehr im Blut nachweisbar. Hinsichtlich der Wirksamkeit ergab der zweite Zyklus folgendes Resultat: kein Effekt bei 28 Prozent, mittleres bis gutes Ansprechen bei 72 Prozent, gutes Ansprechen bei 32 Prozent und Remission bei 16 Prozent der ursprüng-

lichen Non-Responder. «Das bedeutet Hoffnung für Patienten, die als Non-Responder klassifiziert wurden und für die normalerweise nur eingeschränkte andere Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen», sagte Edward Vital in einer Pressekonferenz.

Abstract OP-0027: Vital EM et al.: How to manage non-response to rituximab: predictors and outcome of retreatment provide data for a treatment algorithm.

SLE: Immuntoleranz erzeugen

Im Tierversuch ergab die Zugabe von Interleukin 10 bei der Impfung mit einem bestimmten Lupus-erythematoses-Antigen eine Reduktion der sich entwickelnden Autoantikörper. Mäuse, bei denen man eine dem systemischen Lupus erythematoses (SLE) ähnliche Erkrankung erzeugen kann, wurden mit dem Sm-Antigen geimpft, einem



Beatriz Martin Márquez

bekanntem SLE-Autoantigen. Hinzu kamen entweder Interleukin 10 oder Interferon gamma. Es zeigte sich, dass mit Interleukin 10 weniger Sm-Autoantikörper gebildet wurden als mit Interferon gamma. Auch das Ausmass der SLE-bedingten Nierenschädigung war mit Interleukin 10 geringer. Man wisse zwar noch wenig über die Me-

chanismen, die zur Produktion von SLE-Autoantikörpern führen, sagte Dr. Beatriz Martin Márquez von der Universität Guadalajara, Mexiko, aber: «Unsere Studie zeigt einen möglichen Weg auf, wie man die ursächlichen Mechanismen der Nierenschädigung bei SLE beeinflussen könnte.»

Abstract OP0121: Martin Márquez BT et al.: Induction of tolerance by DNA-vaccination using lupus autoantigen (Sm D1, Sm D2 or Sm B/B') combined with IL-10 in a mouse model of lupus.

Am interessantesten war ...

Die über 13 000 Teilnehmer am EULAR-Kongress in Kopenhagen hatten die Qual der Wahl: 152 Sessions, 30 Industriesymposien und über 3500 eingereichte Abstracts warben um Aufmerksamkeit. Wir sprachen mit zwei Schweizer Teilnehmern über ihre ganz persönlichen Kongresshighlights.

Dr. med. Adrian Forster, Diessenhofen

«Sehr interessant und eindrücklich waren die vielen Präsentationen von Studien mit neuen Biologika bei rheumatoider Arthritis. Das heute zur Verfügung stehende, riesige Armamentarium von Basismedikamenten wäre noch vor zehn Jahren kaum vorstellbar gewesen. Damit ist das Erreichen einer Remission bei der rheumatoiden Arthritis heute endlich ein realistisches Behandlungsziel geworden.

Verschiedene wichtige Problemstellungen beim Management der rheumatoiden Arthritis kamen meines Erachtens aber zu kurz, nämlich der Stellenwert von nicht medikamentösen Behandlungsmodalitäten, die Anwendung herkömmlicher Basismedikamente und die Frage, welche Prädiktoren es für das Ansprechen auf ein Basistherapeutikum beim individuellen Patienten gibt.

Einziges Highlight hinsichtlich dieser Frage war der Beitrag von John D. Isaacs (Abstract F1R0256), welcher zeigte, dass Patienten mit Autoantikörpern (Rheumafaktor, Anti-CCP) besser auf Rituximab ansprechen. Es wäre wünschenswert, bald weitere solche für die Praxis verfügbaren Prädiktoren zu kennen, um bei

der rheumatoiden Arthritis noch bessere Entscheidungshilfen bei der Wahl der Therapie zu haben beziehungsweise um noch rascher erfolgreich behandeln zu können.»

Dr. med. Adrian Forster ist Klinikdirektor und Chefarzt Rehabilitation an der Thurgauer Klinik St. Katharinental, Diessenhofen.

Prof. Dr. med. Haiko Sprott, Zürich

«Schmerzen sind das häufigste Leitsymptom bei Patienten mit muskuloskeletalen Erkrankungen. Der europäische Rheuma-Kongress (EULAR) hat zum Thema Schmerz in den letzten Jahren eine enorme Entwicklung durchgemacht: Noch vor wenigen Jahren fand man kaum einzelne Vorträge zum Thema Schmerz – 2009 gab es mehrere grosse Ver-

anstaltungen, die sich mit unterschiedlichen Schmerzen befassten. Immer wieder beeindruckend ist die Präsenz der Industrie, die mit immer grösser werdenden Ständen für ihre Produkte wirbt. Dieses Jahr stand einmal mehr im Fokus das Krankheitsbild der Fibromyalgie und einige Substanzen, die in den USA bereits zur Behandlung dieses Krankheitsbilds zugelassen sind, bis jetzt jedoch nicht in Europa sowie speziell in der Schweiz. Spannend sind immer wieder die Versuche, bei rheumatologischen Grunderkrankungen, die in einem hohen Mass mit Schmerzen assoziiert sind, nicht medikamentöse Therapieverfahren, insbesondere zur Schmerzreduktion, einzusetzen. So gab es Studien zum Low-power-Laser bei Arthrose und zur lokalen/systemischen Kryotherapie bei der rheumatoiden Arthritis. Mein Eindruck war, dass auch bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen das Schmerzphänomen bei den Betroffenen immer mehr in das Bewusstsein der Rheumatologen rückt, da man eben auch bei einer sehr effizienten antientzündlichen Behandlung interessanterweise nicht zwingend die Schmerzen der Patienten gleichzeitig mitbehandeln kann.

In einer eigenen Forschungsarbeit präsentierten wir aus unserer molekularen Schmerzforschung ein Poster über schmerzassoziierte Moleküle im Gelenk von Patienten mit Arthrose und rheumatoider Arthritis (Abstract THU0377) und konnten interessante Moleküle zeigen, die bisher im synovialen Fibroblasten noch nicht beschrieben wurden. Für mich am interessantesten waren jedoch die einzelnen, eher kleineren und räumlich abgelegeneren Veranstaltungen zur Grundlagenforschung, insbesondere auf dem Gebiet der Epigenetik. Der Wissenszuwachs auf diesem Gebiet in den letzten Monaten und Jahren ist enorm, die Erkenntnisse, die man aus dieser Forschung gewinnen kann, sind äusserst spannend, und man bekommt mehr und mehr das Gefühl für die Komplexität dieser Systemerkrankungen und sogar für mögliche therapeutische Ansätze.

Prof. Dr. med. Haiko Sprott ist leitender Arzt, Rheumaklinik und Institut für Physikalische Medizin, Universitätsspital Zürich.



Adrian Forster



Haiko Sprott

10 Jahre Biologika in der Rheumatologie

Welchen Nutzen haben die Patienten?

Seit etwa einem Jahrzehnt bieten die sogenannten Biologika neue therapeutische Optionen für Patienten mit rheumatoider Arthritis. Am EULAR-Kongress in Kopenhagen ging es um die Frage, inwieweit sich die Therapie dadurch verändert hat und was man zurzeit über den langfristigen Nutzen dieser Medikamente weiss.

Als ich ein Student war, kamen noch viele Rheumapatienten im Rollstuhl in unsere Ambulanz», erinnerte sich Professor Gerd Rüdiger Burmester von der Humboldt-Universität Berlin an das Schicksal von Patienten mit rheumatoider Arthritis in den Siebzigerjahren des vergangenen Jahrhunderts. Seitdem hat sich viel getan. Die Situation der Rheumapatienten hat sich durch den frühen und intensiven Einsatz von Methotrexat, Glukokortikoiden und Kombinationstherapien deutlich verbessert. Seit der Jahrtausendwende kamen die Biologika hinzu, doch die medikamentöse Behandlung hat sich seitdem nicht nur hinsichtlich dieser neuen Medikamente verändert, berichtete Burmester. Im Jahr 2007 erhielten im Vergleich zu 1995 mehr Patienten Methotrexat (59 vs. 45%) oder Kombinationstherapien (7 vs. 25%). Der Gebrauch von Sulfalazin und Goldpräparaten ging zurück. Bei den Schmerzmedikamenten sank der Gebrauch von NSAR von 61 auf 38 Prozent, während vermehrt andere Analgetika zum Einsatz kamen. Glukokortikoide werden heutzutage etwas häufiger und in höheren Dosierungen eingesetzt, und zunehmend wurden auch Osteoporosemedikamente bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) verordnet (*Abbildung 1*). Gerd Burmester schätzt den Anteil der RA-Patienten, denen Biologika verordnet werden sollten, auf etwa 30 Prozent. Zurzeit erhalten in Deutschland nur 17 Prozent der RA-Patienten Biologika, was in erster Linie auf die hohen Kosten dieser Medikamente zurückzuführen sei, fügte er hinzu.

Positive Bilanz: Anteil der Biologika noch unklar

Zu den Veränderungen, die sich für die RA-Patienten in den letzten zehn Jahren ergeben haben, zog Burmester anhand des deutschen Rheumaregisters eine positive Bilanz. Er betonte, dass diese Veränderungen selbstverständlich nicht nur auf die Biologika, sondern auch auf Methotrexat, Kombinationstherapien und die generelle Optimierung der Rheumabehandlung zurückzuführen seien. Wie gross der Anteil der Biologika an der positiven

Entwicklung ist, sei jedoch noch nicht klar: «Die Langzeitresultate haben sich in der Tat verändert. Noch zu erforschen bleibt, welche Resultate direkt auf den Gebrauch der Biologika zurückzuführen sind.»

Die Spitaleinweisungen wegen rheumatoider Arthritis gingen seit Mitte der Neunzigerjahre um die Hälfte zurück, und die Aufenthaltsdauer im Spital sank beträchtlich: Während ein RA-Patient 1994 im Durchschnitt noch 3,7 Wochen im Spital war, seien es heute zwei Wochen und in universitären, spezialisierten Zentren nur noch sechs Tage, berichtete Burmester.

Die durchschnittliche Krankheitsaktivität im DAS28 («disease activity score» in 28 Gelenken) sank im gleichen Zeitraum von 4 auf 3 bis 3,5 Punkte. Der DAS28 reicht von 0 bis 10, wobei Werte über 5,1 Zeichen einer hohen Krankheitsaktivität sind; der mittlere Bereich reicht von 3,2 bis 5,1. Unter 3,2 spricht man von niedriger oder fehlender Krankheitsaktivität, bei weniger als 2,6 von Remission. Auch die Zahl der chirurgischen Eingriffe wegen Gelenkzerstörung durch rheumatoide Arthritis ist rückläufig. Gemäss den Aufzeichnungen des deutschen Rheumaregisters benötigte 1993 rund jeder fünfte Patient mit rheumatoider Arthritis eine Gelenkoperation, 2007 war es nur noch jeder zehnte.

Arbeitsfähigkeit mit Biologika besser?

Eine US-amerikanische Kohortenstudie von 1974 bis 1992 ergab, dass jeder vierte RA-Patient nach 6,4 Jahren arbeitsunfähig wurde, nach 20,9 Jahren war es jeder zweite. Gerd Burmester machte darauf aufmerksam, dass prädiktive Faktoren für den Verlust der Arbeitsfähigkeit hierbei jedoch nicht nur die Krankheitsaktivität waren, sondern auch Faktoren wie beispielsweise Bildungsstand, BMI, Schmerz oder HAQ-Score (HAQ: health assessment questionnaire; ermittelt Behinderungsgrad mithilfe einer Patientenbefragung zu acht alltäglichen Tätigkeiten; je höher der Wert, desto höher die Behinderung; als klinisch relevant gilt eine Änderung um mindestens 0,5 Einheiten).

Am Risiko der Arbeitsunfähigkeit scheint sich seit der Jahrtausendwende nichts geändert zu haben: «Jeder dritte Patient, bei dem seit der Jahrtausendwende rheumatoide Arthritis diagnostiziert wurde, wird innerhalb von fünf Jahren arbeitsunfähig», sagte die finnische Rheumatologin Dr. Tuulikki Sokka an einer Pressekonferenz. Sie bezieht sich dabei auf Auswertungen der QUEST-RA-Datenbank. In diesem Projekt wurden von 2005 bis 2009 rund 7800 Patienten mit rheumatoider Arthritis in 33 Ländern (Europa, Nord- und Südamerika, Asien) erfasst. Dabei zeigte sich auch, dass der Verlust beziehungsweise das Aufgeben der Arbeitsstelle wegen rheumatoider Arthritis in allen Ländern, ob arm oder reich, zwar etwa gleich viele Patienten betraf, diejenigen in den armen Ländern jedoch noch bei einer weitaus stärkeren Beeinträchtigung und Krankheitsaktivität ihrem Job nachgingen.

Gerd Burmester sagte, dass 46 Prozent der Männer und 36 Prozent der Frauen mit rheumatoider Arthritis in Deutschland im Jahr 2002 berufstätig waren. 2007 waren es 57 beziehungsweise 45 Prozent: «Dies könnte an einer niedrigeren Krankheitsaktivität liegen», spekulierte er. Einen ähnlichen Trend sehe man bei den Krankmeldungen, die im gleichen Zeitraum ebenfalls zurückgegangen seien. In welchem Masse Biologika wirklich die Arbeitsfähigkeit und -leistung fördern, ist noch unklar, auch wenn entsprechende Beobachtungen publiziert wurden. Beispielsweise wurde am EULAR eine Beobachtungsstudie präsentiert, wonach die Dauer der Krankmeldungen bei RA-Patienten mit Adalimumab von 2,6 auf 1,9 Wochen pro Halbjahr sank.

Andererseits gibt es gegenteilige Studien, in denen kein Effekt der Biologika auf die Arbeitsfähigkeit nachgewiesen werden konnte. Das Team der Epidemiologin Dr. Kimme Hyrich, Manchester, hatte die Entwicklung der Arbeitsleistung von zwei berufstätigen RA-Patientengruppen im Lauf von drei Jahren verglichen. Eine Gruppe erhielt DMARD, die andere TNF-alpha-Inhibitoren. Es zeigten sich keine statistisch relevanten Unterschiede: 11 Prozent der Patienten mit TNF-alpha-Inhibitoren und 14 Prozent derjenigen mit DMARD reduzierten ihr Arbeitspensum, und 9 beziehungsweise 5 Prozent (TNF-Inhib./DMARD) wurden arbeitsunfähig. Auch die Autoren Wolfe, Allaire und Michaud kamen in ihrer vor zwei Jahren publizierten Studie mit rund 4000 berufstätigen RA-Patienten und einem Beobachtungszeitraum bis zu fünf Jahren zu dem Schluss, einen positiven Effekt einer anti-TNF-Therapie auf das Risiko der Arbeitsunfähigkeit nicht feststellen zu können.

Lebensqualität auch eine Frage der Erwartungshaltung

Daten, die Auskunft zu der Frage geben können, ob TNF-alpha-Inhibitoren die Lebensqualität steigern, stammen zumeist aus klinischen (Zulassungs-)Studien. Hier zeigte sich, dass alle TNF-alpha-Inhibitoren die Behinderung verminderten und auch längerfristig zu einer besseren

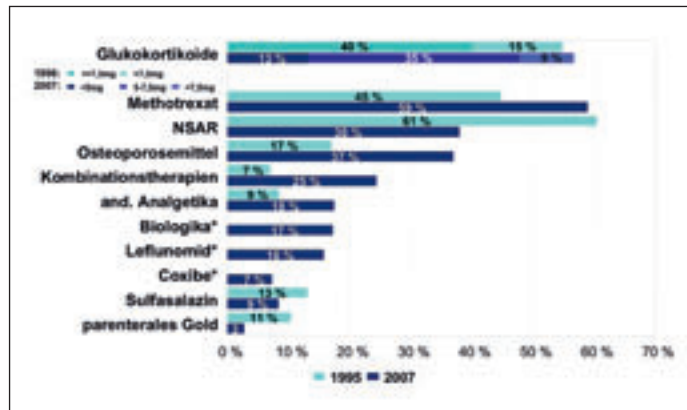


Abbildung 1: Medikamentöse Therapie bei rheumatoider Arthritis in Deutschland 1995 und 2007; *Leflunomid, Biologika und Coxibe werden erst seit 2000 erfasst (Quelle: Kerndokumentation der regionalen, kooperativen Rheumazentren; Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin).

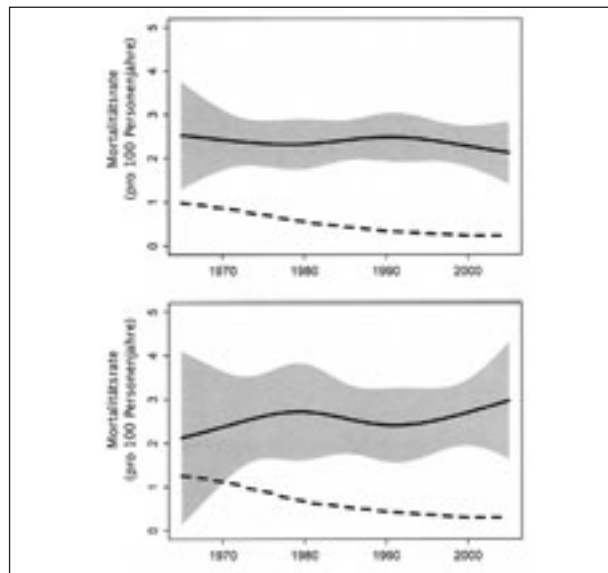


Abbildung 2: Patienten mit rheumatoider Arthritis haben entgegen dem allgemeinen Trend eine kürzere Lebenserwartung (oben: Männer; unten: Frauen); gestrichelte Linie: Mortalitätsrate in der Allgemeinbevölkerung; durchgezogene Linie: RA-Patienten; graue Fläche: 95%-Konfidenzintervall (Quelle: Gonzales A et al., Arthritis Rheum 2007; 56: 3583–3597).

Lebensqualität im Vergleich mit den Patienten in der Placebogruppe führten. Vergleicht man jedoch einen TNF-alpha-Inhibitor mit Methotrexat, sähe es etwas anders aus, sagte Hyrich. So fanden sich beispielsweise in einer Studie mit Etanercept im Vergleich mit Methotrexat in beiden Gruppen vergleichbare HAQ-Werte; die positive Wirkung setzte mit Etanercept aber früher ein.

Abschliessend wies Kimme Hyrich auf ein weiteres Phänomen hin: Obwohl, wie bereits erwähnt, die durchschnittliche Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis in den letzten zehn Jahren deutlich zurückgegangen ist, führte dies nicht immer automatisch auch zu einer höheren Lebensqualität. So sank der von den Patienten ange-

gebene Behinderungsgrad bei alltäglichen Tätigkeiten (HAQ-Score) im gleichen Zeitraum nicht in gleichem Masse, sagte Hyrich und führte dies auf die gestiegene Erwartungshaltung der Patienten zurück.

Trotz teils dürrtiger und widersprüchlicher Daten beurteilte die Epidemiologin den Einfluss der Biologika auf Arbeitsfähigkeit und Lebensqualität letztlich positiv: «Anti-TNF-Therapien verbessern Behinderungsgrad und Lebensqualität sowohl in frühen wie späten Stadien der rheumatoiden Arthritis.» Ihr Nutzen bezüglich der Arbeitsfähigkeit beschränke sich auf späte RA-Stadien, während die schnellere Linderung der Symptome die Arbeitsleistung in frühen Stadien steigern und Ausfalltage vermindern könne.

Mortalität und Komorbidität

Patienten mit rheumatoider Arthritis sterben früher als der Durchschnitt. Entgegen dem allgemeinen Trend hat sich ihre Lebenserwartung in den letzten 40 Jahren nicht verlängert (*Abbildung 2*). Gerd Burmester sagte, dass sein Team bei den Auswertungen von Studiendaten zu Adalimumab und Etanercept eine niedrigere Mortalitätsrate als in der Normalbevölkerung festgestellt habe, dies jedoch möglicherweise auch auf einen «healthy cohort effect» zurückzuführen sei. Jedenfalls dürfe man annehmen, dass die Biologika die Mortalitätsrate nicht erhöhen. In einer am EULAR präsentierten Studie fand ein holländisches Team um Zuzana de Jong von der Universität Rotterdam Hinweise darauf, dass sich die Lebenserwartung von Patienten mit rheumatoider Arthritis seit 1999 etwas verbessert habe. Die Autoren gehen davon aus, dass dies der frühzeitigen Therapie mit Methotrexat alleine beziehungsweise in Kombination mit DMARD oder Biologika zu verdanken sei.

In erster Linie führt man die kürzere Lebenserwartung der RA-Patienten auf kardiovaskuläre Erkrankungen zurück, sagte Professor Sherine E. Gabriel von der Mayo Clinic Rochester, Minnesota, USA. So fand sich bei RA-Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose in der Anamnese dreimal häufiger ein Spitalaufenthalt wegen Herzinfarkt und fünfmal häufiger ein stiller Myokardinfarkt. RA-Patienten entwickelten im Lauf der Zeit häufiger eine Herzinsuffizienz als der Bevölkerungsdurchschnitt. Auch der Anteil der Hypertoniker sei bei ihnen grösser. In der publizierten Literatur gebe es keine Anhaltspunkte dafür, dass sich daran in den letzten Jahren etwas geändert habe, berichtete Gabriel. Sie deutete jedoch gleichzeitig an, dass man voraussichtlich am kommenden Kongress des American College of Rheumatology (ACR) im Oktober neue «aufregende» Daten dazu präsentieren werde, die sie in Kopenhagen noch nicht verraten dürfe.

Wenn man die Bedeutung der Biologika hinsichtlich Komorbidität und Mortalität bei rheumatoider Arthritis betrachte, sei es geradezu unmöglich, potenziell verfälschende Faktoren völlig auszuschliessen, sagte Gabriel.

Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Biologika erhalten, unterscheiden sich in der Regel auch in anderen Eigenschaften von RA-Patienten, denen diese Medikamente nicht verordnet werden. So würden auf der einen Seite Biologika eher bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität (und möglicherweise weiteren Begleiterkrankungen) verordnet, während man sie bei RA-Patienten mit bestimmten Erkrankungen, wie beispielsweise Herzinsuffizienz oder Tumoren, eher vermeidet.

Nach Einführung der TNF-alpha-Inhibitoren berichteten mehrere Autoren von einem erhöhten Risiko schwerer Infektionen bei dieser Therapie. In der kürzlich publizierten Metaanalyse der Autoren Salliot, Dougados und Gossec war ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für schwere Infektionen nur für Anakinra, nicht aber für Rituximab oder Abatacept nachweisbar. Allerdings waren die Rituximab- und Abataceptstudien für diese Fragestellung «underpowered», und es habe sich der generelle Trend gezeigt, dass eine höher dosierte Therapie mit einem höheren Infektionsrisiko verbunden war. Gabriel erläuterte: «Es gibt starke Anhaltspunkte dafür, dass ein erhöhtes Risiko für einige Infektionen durch Biologika besteht.»

Weniger konsistent seien hingegen die Daten bei kardiovaskulären und malignen Erkrankungen. Während manche Autoren einen eher protektiven Effekt gegen Herzinfarkt für TNF-alpha-Inhibitoren und Methotrexat bei RA-Patienten annehmen, fanden andere ein erhöhtes Herzinsuffizienzrisiko bei der Anwendung dieser Medikamente. Bezüglich der malignen Erkrankungen ist die Lage ebenso unklar. Man wisse, dass RA-Patienten einerseits ein erhöhtes Risiko für manche Tumoren (Lymphom, Lungenkrebs) aufweisen, andererseits sei es für andere Tumoren erniedrigt, sagte Gabriel und forderte, diesem Phänomen in der Forschung verstärkt nachzugehen.

Renate Bonifer

Quellen:

Clinical Science Session: «10 years of biologics in RA: What is the long term benefit for patients?», EULAR Kopenhagen, 12. Juni 2009

Pressekonferenz : «Every third patient with new rheumatoid arthritis becomes work disabled in the 2000s – people in poor countries remain working with high levels of disability and disease activity», EULAR Kopenhagen, 12. Juni 2009

Abstract: FR10520 Krüger K. et al.: Decrease in sick leave for patients with rheumatoid arthritis (RA) receiving Adalimumab (Humira®): data from a german non-interventional study.

Abstract: SAT0047 de Jong Z. et al.: Up-to-date treatment strategies prevent increased mortality in RA.

Rheumatoide Arthritis (RA), Psoriasis-Arthritis (PsA), Morbus Bechterew

Klinische und radiologische Remission ist möglich

Bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen hat sich in den letzten zehn Jahren enormes getan. Mit der Zulassung der TNF-alpha-Blocker ist bei Patienten mit rheumatoider Arthritis nicht nur die klinische Remission von der Utopie in die Realität gerückt; auch die radiologisch nachweisbare Knochendestruktion lässt sich mit den Biologika langfristig aufhalten. Dies zeigten die am EULAR 2009 vorgestellten Zweijahresdaten der COMET-Studie. Die TNF-alpha-Blockade bei Psoriasis-Arthritis und Morbus Bechterew lässt ebenfalls auf eine wesentlich bessere Krankheitskontrolle hoffen.

Mittlerweile ist unbestritten, dass die klinische Remission das oberste Therapieziel in der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) ist. Zusätzlich wird heute die Wirksamkeit einer Therapie dadurch definiert, dass auch die strukturelle Destruktion an den Gelenken zum Stillstand kommt. Die traditionellen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) reduzieren zwar die Krankheitsaktivität, das Fortschreiten der Gelenkschädigung beeinflussen sie aber nur suboptimal (1–3).

Etanercept plus Methotrexat: die COMET-Studie

COMET (Combination of Methotrexate and Etanercept in Active Early Rheumatoid Arthritis) ist die erste grössere klinische Studie zur Behandlung der RA mit Etanercept (Enbrel®) im Frühstadium mit der klinischen Remission (DAS28 unter 2,6) als primärem Studienendpunkt. Weitere klinische Endpunkte waren die Funktion im Alltag, gemessen mit dem HAQ-Score, und das Verzögern der radiologisch sichtbaren Progression (Total Sharp-Score). Die Einjahresdaten zeigten bereits eine deutliche Überlegenheit der Kombinationstherapie gegenüber der MTX-Monotherapie: 50 Prozent der Patienten erreichten unter Etanercept plus MTX eine klinische Remission; unter MTX-Monotherapie waren es nur 28 Prozent ($p < 0,001$).

Die am EULAR 2009 vom Studienleiter Professor Paul Emery, Universität Leeds, Grossbritannien, im Rahmen des Satellitensymposiums «Changing Practice, Changing Lives: Advancing Care in RA» vorgestellten Zweijahresdaten der COMET-Studie zeigen eine Fortsetzung der Erfolgsstory: Die frühe, aggressive Kombinationstherapie mit Etanercept und MTX verhinderte im zweiten Jahr bei 90 Prozent der Patienten eine radiologische Progression. Patienten, die das erste Studienjahr mit der Kombinationstherapie beziehungsweise der MTX-Monotherapie er-

folgreich absolvierten ($n = 411$), wurden ein weiteres Jahr behandelt. Die Teilnehmer der ursprünglichen Kombinationsgruppe erhielten entweder weiter die Kombinationstherapie (EM/EM-Gruppe, $n = 111$) oder nur Etanercept (EM/E-Gruppe, $n = 111$). Die ursprüngliche MTX-Monotherapiegruppe wechselte entweder zur Kombinationstherapie (M/EM-Gruppe, $n = 90$) oder wurde mit der MTX-Monotherapie weiterbehandelt (M/M-Gruppe, $n = 99$). Die Gruppenzuteilung für das zweite Jahr wurde bereits bei Studienbeginn festgelegt und blieb über die gesamte Zeit verblindet. Nach zwei Jahren hatten in der Gruppe mit durchgehender beziehungsweise nach einem Jahr verzögert begonnener Kombinationstherapie 57 respektive 58 Prozent eine DAS28-Remission erreicht. In der MTX-Monotherapiegruppe waren es 35 Prozent ($p < 0,001$). Ein Aufhalten der radiologisch sichtbaren Gelenkerstörung wurde unter der fortgeführten Kombinationstherapie ebenfalls signifikant häufiger beobachtet als in allen anderen Gruppen. In der EM/EM-Gruppe zeigten 90 Prozent der Patienten eine radiologische Stagnation gegenüber 68 Prozent in der M/M-Gruppe ($p < 0,001$); in der EM/E ($n = 99$) und M/EM-Gruppe ($n = 79$) waren es jeweils 75 Prozent. *Abbildung 1* zeigt die mittlere Veränderung des TSS-Werts gegenüber Baseline. Bezüglich Funktion erreichten nach einem Jahr signifikant mehr Patienten unter der Kombinationstherapie eine Normalisierung der körperlichen Funktion (HAQ 0,5) als unter MTX-Monotherapie (55% vs. 39%, $p < 0,001$). Dieser Unterschied blieb auch im zweiten Jahr der COMET-Studie erhalten, wie *Abbildung 2* illustriert. Die Kombinationstherapie wurde im zweiten Jahr weiterhin gut vertragen, Anlass zu neuen Sicherheitsbedenken gab es keinen. Ernsthafte Nebenwirkungen, insbesondere schwerwiegende Infektionen, traten unter der Kombinationstherapie nicht häufiger auf als unter der MTX-Monotherapie.

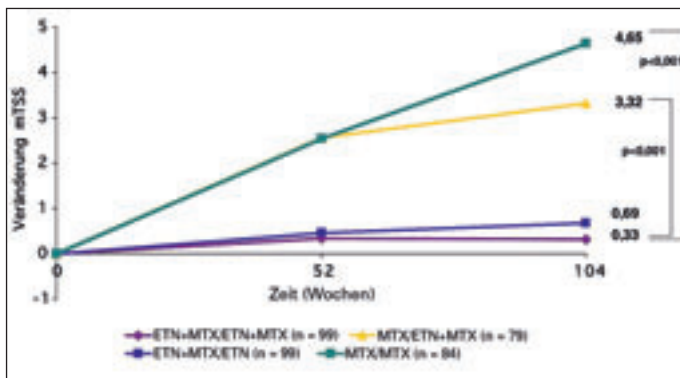


Abbildung 1: Radiologische Progression in der COMET-Studie; LOFC: gemäss letzter Untersuchung (last observation carried forward); E: Etanercept; M: Methotrexat.

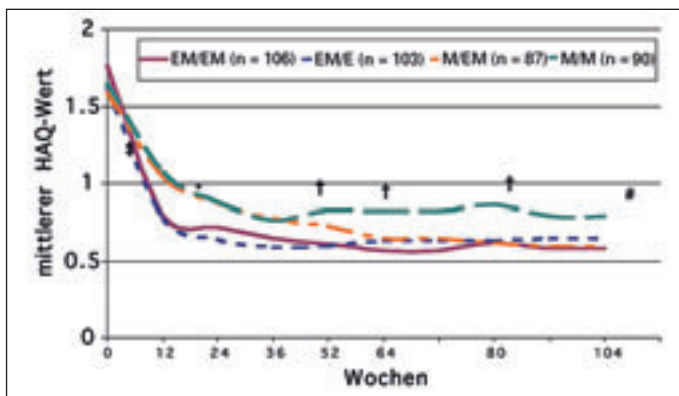


Abbildung 2: Verbesserung der körperlichen Funktion in der COMET-Studie (Normalisierung der körperlichen Funktion: HAQ $\leq 0,5$); E: Etanercept; M: Methotrexat.

Sicherheitsaspekte der Langzeitanwendung von TNF-alpha-Blockern

Nach der Einführung von Anti-TNF-alpha-Antikörpern zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis wurden in einigen europäischen Ländern Register zur langfristigen Auswertung, vorwiegend der Sicherheit der Biologika, eingeführt; diese liefern umfangreiche «Real-life»-Daten. Insgesamt werden Daten von fast 45 000 Patienten gesammelt. Professor Gerd Burmester von der Humboldt-Universität in Berlin präsentierte Daten des deutschen RABBIT-Registers, die zeigten, dass unter der Therapie mit TNF-alpha-Blockern vermehrt mit Infektionen gerechnet werden muss; die Rate schwerwiegender Infektionen (Notwendigkeit einer intravenösen Antibiose und/oder Hospitalisierung) war im Vergleich zur Therapie mit konventionellen DMARD etwa verdoppelt. Hinsichtlich viraler Infekte bestand ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für die Reaktivierung eines Herpes Zoster unter monoklonalen TNF-alpha-Antikörpern, während dies für Etanercept nicht der Fall war (4). Für das Auftreten oder Wiederauftreten einer soliden Tumorerkrankung liess sich in der RABBIT-Kohorte kein erhöhtes Risiko nachweisen. Die Sorge, dass TNF-alpha-Blocker eine Herzinsuffizienz fördern oder verschlechtern könnten, bestätigte sich ebenso wenig. Erste

Hinweise deuten vielmehr darauf hin, dass sich die Reduktion der Entzündungsvorgänge durch Biologika wohl eher günstig auf das Herzinsuffizienzrisiko auswirken könnte, ergänzte Burmester.

Auswertungen des britischen Registers BSRBR deuten darauf hin, dass es vor allem in den ersten 90 Tagen nach Beginn einer TNF-alpha-Blocker-Therapie zu einem deutlichen Anstieg der Infektionsrate kommt. Dabei handelt es sich primär um Infekte der unteren Luftwege und um bakterielle Haut- und Weichteilinfektionen, so Professor Peter C. Taylor vom Imperial College, London. Auch im BSRBR bestand kein erhöhtes Malignomrisiko nach vorangegangener Tumorerkrankung; möglicherweise besteht jedoch ein erhöhtes Melanomrisiko nach gehabtem Melanom. Im schwedischen ARTIS-Register ergab sich ebenfalls ein erhöhtes relatives Infektrisiko bei RA-Patienten im Vergleich zu Patienten ohne TNF-alpha-Blocker. Dieses war im ersten Behandlungsjahr am deutlichsten erhöht und sank im zweiten und dritten Behandlungsjahr wieder auf Null, wie Professor Roland van Vollenhoven vom Karolinska Institut in Stockholm erklärte. Bezüglich maligner Tumore war in ARTIS über eine Behandlungszeit von über sechs Jahren im Vergleich zur Basistherapie kein erhöhtes Risiko unter TNF-alpha-Blockern nachweisbar.

Das Lymphomrisiko scheint gemäss Daten aus dem französischen RATIO-Register unter TNF-alpha-Blockern nicht generell erhöht zu sein. Allerdings scheint ein unterschiedliches Lymphomrisiko in Abhängigkeit von der Substanz zu bestehen: RA-Patienten unter den monoklonalen Antikörpern Infliximab (Remicade®) und Adalimumab (Humira®) hatten ein höheres Lymphomrisiko als unter Etanercept, so Professor Xavier Mariette, Bicetre Hospital, Universität Paris.

Psoriasis-Arthritis und Morbus Bechterew

Bis zu 30 Prozent der Patienten mit schwerer Psoriasis weisen neben ihrer Hauterkrankung gleichzeitig einen Gelenkbefall auf (PsA). Wahrscheinlich liegt die Dunkelziffer sogar wesentlich höher, da die PsA aufgrund der unterschiedlichen Manifestationsformen unterdiagnostiziert ist, wie der Rheumatologe Professor Philip J. Mease aus Seattle vermutete. Die meisten Patienten entwickeln ohne wirksame Therapie eine deformierende Arthritis mit erheblichen Einschränkungen der Funktion und der Lebensqualität. Neben schweren Gelenkdeformationen tragen Daktylitis (schmerzhafte Schwellung und Rötung einzelner Finger und Zehen) und vor allem die Enthesitis (schmerzhafte Entzündung der Sehnenansätze) massgeblich zur Symptomatik bei; in bis zu 60 Prozent der Fälle ist auch die Wirbelsäule betroffen. Die Kombination von PsA und Hautbeteiligung – insbesondere bei grossflächigem psoriatischem Befall – belastet den Patienten oft stark. Depressionen sind daher keine Seltenheit. Nicht zuletzt wird die PsA auch mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbi-

dität (KHK, metabolisches Syndrom) und Sterblichkeit in Zusammenhang gebracht. All diese Gründe sprechen für eine möglichst frühe und aggressive Therapie, so Mease. Die Behandlung der PsA richtet sich gegen den entzündlichen Prozess mit dem Ziel, Gelenkschäden zu minimieren oder sogar zu verhindern. Bei milder Erkrankung kommen konventionelle Basistherapeutika (nichtsteroidale Antirheumatika, Steroide, DMARD) zum Einsatz. Eine moderate bis schwere Erkrankung und insbesondere ein Befall des Achsenskeletts und der Enthesen werden durch die genannten Basismedikamente nur unwesentlich beeinflusst. Hier wird gemäss internationalen Richtlinien der «Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA)» der Einsatz von TNF-alpha-Blockern empfohlen (5).

Die kürzlich publizierte PRESTA-Studie mit 752 Psoriasispatienten mit gleichzeitiger PsA bestätigte die gute und anhaltende Wirksamkeit von Etanercept, das entweder einmal oder zweimal wöchentlich in einer Dosierung von 50 mg verabreicht wurde. Nach 24 Wochen hatten 70 Prozent der Patienten bei zweimal wöchentlicher Gabe einen PASI 75 erreicht; parallel dazu verbesserten sich bei 72 bis 77 Prozent der Patienten auch die Gelenksymptome deutlich (6).

Nicht schlechter schnitten Infliximab und Adalimumab bei der Therapie der PsA ab. In der IMPACT2-Studie erreichte ein signifikanter Anteil Patienten unter Infliximab ein sehr gutes klinisches Ansprechen (22% ACR70 nach zwei Jahren). Darüber hinaus liess sich auch ein Aufhalten der radiologischen Progression nachweisen. Adalimumab verhalf in der ADEPT-Studie zu einem sehr guten ACR-Ansprechen; nahezu 60 Prozent der Patienten erreichten einen PASI 75.

Professor Maxime Dougados, Cochin Hospital Paris, unterstrich die enorme Bedeutung einer frühen Diagnose der Spondylitis ankylosans (SA), da die einmal eingetretene Versteifung der Wirbelsäule nicht mehr reversibel ist. Dazu stehen mittlerweile Klassifikationskriterien zur Verfügung, die – im Gegensatz zu den nach wie vor gültigen New Yorker Kriterien – unabhängig vom radiologischen Befund sind und sich damit zur Frühdiagnose besser eignen. Dazu gehören die Klassifikationskriterien der Spondyloarthropathie-Studiengruppe ESSG sowie die Amor- und ASAS-Kriterien. Zudem gewinnt die Magnetresonanztomografie bei der Diagnostik früher Fälle an Bedeutung, wie Dougados weiter ausführte.

Krankheitsmodifizierende Basistherapeutika (DMARD), die bei der rheumatoiden Arthritis erfolgreich eingesetzt werden, sind bei der SA nur bedingt wirksam, da sie beispielsweise die axiale Symptomatik kaum beeinflussen. Mit den TNF-alpha-Blockern steht nun eine wirksame Therapieoption für die verschiedenen klinischen Aspekte der SA zur Verfügung, so Dougados. Neben der Symptomlinderung der artikulären und extraartikulären Manifestationen ermöglichen sie erstmals, die Progression der Er-

krankung zu bremsen oder sogar aufzuhalten. In der ASCEND-Studie mit fast 600 Patienten, dem ersten Direktvergleich zwischen einem Biological und einem DMARD, erwies sich Etanercept signifikant wirksamer als Sulfasalazin, sowohl bei der axialen Form der Erkrankung als auch bei der peripheren Arthritis (7). Auch die Enthesiopathie, die vor allem junge Patienten oft erheblich einschränkt, konnte unter Etanercept verbessert werden, so Dougados.

Sicherheit von Etanercept bei PsA und SA

Professor Dr. med. Dr. h.c. Joachim R. Kalden vom Universitätsklinikum in Erlangen gab einen Überblick über die Evidenz zur Langzeitanwendung der TNF-alpha-Blocker bei PsA und SA; Daten von Patienten mit PsA stammen beispielsweise aus dem britischen Register (8). Dass die gute Wirksamkeit von Etanercept bei Patienten mit SA auch in der Langzeittherapie erhalten bleibt und sogar noch zunimmt, zeigt gemäss Kalden eine Studie von Davis und Kollegen, die als 12-wöchige, randomisierte, placebokontrollierte Studie begonnen und danach als offene Verlängerungsstudie fortgesetzt wurde. Die bisherige Auswertung umfasst 192 Wochen. Nach 96 Wochen hatten 71 Prozent der Patienten ein ASAS20-Ansprechen erreicht (9); nach insgesamt 192 Wochen waren es 81 Prozent (10). Mittlerweile gibt es 5-Jahres-Daten bei 18 Patienten mit SA, die ebenfalls eine anhaltende gute Krankheitskontrolle (33% in partieller Remission) bei akzeptabler Sicherheit unter Etanercept zeigten (11). Nur 5 Prozent der Patienten entwickeln unter Etanercept nicht neutralisierende Antikörper, welche die Wirksamkeit in der Langzeittherapie nicht mindern, so Kalden.

Gerhard Emrich

Quellen: Satellitensymposien «Changing Practice, Changing Lives: Advancing Care in RA», «A Decade of Clinical Experience: Lessons from the Biologics Registries» und «Changing Practice, Changing Lives: Advancing Care in AS and PsA», Sponsor Wyeth Pharmaceuticals, EULAR Kongress, 11. und 12. Juni 2009

Interessenlage: Der Bericht wurde von Wyeth finanziell unterstützt.

Referenzen:

1. Grigor C. et al., Lancet 2004; 364: 263–269.
2. Allaart C.F. et al., Clin Exp Rheumatol 2006; 24 (6 suppl 43): S77–82.
3. Brown A.K. et al., Arthritis Rheum 2008; 58: 2958–2967.
4. Strangfeld A. et al., JAMA 2009; 301: 737–744.
5. Zochling J. et al., Ann Rheum Dis 2006; 65: 442–452.
6. Sterry W. et al., Poster P29 from the Gene to Clinic meeting, London, 2008.
7. Braun J. et al., ACR 2008, Abstract 673.
8. Saad A.A. et al., Arthritis Res Ther 2009; 11: R52.
9. Davis J.C. et al., Ann Rheum Dis 2005; 64: 1557–1562.
10. Davis J.C. Jr. et al., Ann Rheum Dis 2008; 67: 346–352.
11. Braun J. et al., Ann Rheum Dis 2008; 67: 340–345.

Komplexe Erkrankung mit vielfältigen Komplikationen

Systemische Sklerodermie

Die systemische Sklerodermie (SSc) ist eine komplexe, kaum behandelbare Erkrankung. In den letzten Jahren kam es aufgrund neuer Erkenntnisse zum vaskulär-endothelialen Ursprung der Erkrankung zu neuen therapeutischen Optionen, die an einem Satellitensymposium der Firma Actelion vorgestellt wurden.

Die systemische Sklerodermie (SSc) ist eine chronische Erkrankung des Bindegewebes, die neben der Haut auch innere Organe wie Niere, Lunge und den Gastrointestinaltrakt befällt. Zu den verschiedenen Manifestationen der Krankheit gehören beispielsweise Nierenversagen, pulmonale Fibrose und pulmonal arterielle Hypertonie (PAH), gastrointestinale, kardiale und muskuloskeletale Erkrankungen. Die verdickte, «harte» Haut der Sklerodermiepatienten gab dem Syndrom seinen Namen. Zu den typischen Erscheinungsformen dieser Krankheit gehören jedoch auch, infolge gestörter Gefässfunktionen, Fingerulzera und sekundäres Raynaud-Syndrom.



Janet Pope

Eine Gemeinsamkeit der vielgestaltigen Ausprägungen der systemischen Sklerose scheint letztlich eine progrediente Gefässerkrankung zu sein, sagte die Professorin Janet Pope, St. Joseph's Health Care London, die gemeinsam mit Professor Loïc Guillevin, Hôpital Cochin Paris, das Satellitensymposium leitete. Das frühzeitige Erkennen der SSc-assoziierten Komplikationen und entsprechende Massnahmen seien von entscheidender Bedeutung für die Prognose der SSc-Patienten, sagte Professor Ulf Müller-Ladner, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim.



Ulf Müller-Ladner

Verdickte Haut und Ulzera an den Fingern

Die Verdickung der Haut ist charakteristisch für die systemische Sklerodermie; gemäss einer deutschen Studie findet sie sich bei 87,8 Prozent der Patienten. Fingerulzera kommen bei 30 bis 50 Prozent der SSc-Patienten vor, berichtete Professor Marco Matucci Cerinic, Universität Florenz. Fingerulzera sind sehr schmerzhaft, können zum Absterben von Gewebe und in einigen Fällen zu bleibenden Schäden und Behinderung führen. Ein frühes Anzeichen für die Entwicklung einer systemischen Sklerose kann

(muss aber nicht) das Raynaud-Syndrom sein. Darum ist es wichtig, zwischen dem primären, eher harmlosen, und dem sekundären Raynaud-Syndrom zu unterscheiden. Die veränderte Beschaffenheit der Nagelfalzkapillaren bei sekundärem Raynaud-Syndrom sei dabei ein wichtiges Kriterium, sagte Matucci Cerinic. Typisch für das primäre Raynaud-Syndrom sei hingegen die Abwesenheit von Nekrosen oder Ulzera sowie ein ANA-negativer Status (antinukleäre Antikörper).

In zwei randomisierten Studien erwies sich Methotrexat als wirksam, um den Hautstatus im frühen Stadium diffuser systemischer Sklerodermie zu verbessern. Diese Substanz kann darum nach Auffassung der EUSTAR (EULAR Scleroderma Trials and Research group) in Betracht gezogen werden. Ob Methotrexat auch die SSc-Komplikationen an inneren Organen positiv beeinflussen kann, ist nicht bekannt.

Sinnvoll zur Prävention von Fingerulzera sei die regelmässige Pflege der Hände mit Feuchtigkeitscremes, Ölen und Wachsen; Okklusions- und Hydrokolloidverbände würden die Ulkusheilung fördern, sagte Matucci Cerinic. Nach den EUSTAR-Empfehlungen kommen als medikamentöse Optionen i.v. Iloprost (Ilomedin® 20/50) zur Förderung der Ulkusheilung sowie Bosentan (Tracleer®) zur Prävention neuer Ulzera infrage.

In der RAPIDS-2-Studie (Randomized, double-blind, placebo-controlled study with bosentan on healing and prevention of ischemic digital ulcers in patients with systemic sclerosis) wurden 188 Sklerodermiepatienten mit mindestens einer digitalen Ulzeration entweder mit Bosentan (62,5 mg zweimal täglich über vier Wochen, danach 125 mg zweimal täglich für mindestens 20 und bis zu 32 Wochen) oder mit Placebo behandelt. Die Gesamtzahl neuer Ulzerationen über 24 Wochen belief sich auf $1,9 \pm 0,2$ in der Bosentangruppe gegenüber $2,7 \pm 0,3$ in der Placebogruppe ($p = 0,035$). Hinsichtlich der Heilung der digitalen Ulzerationen, dem zweiten primären Endpunkt, ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Bosentan und Placebo.

Eine chirurgische Sanierung der Ulzera ist möglich, doch komme es danach nicht selten zu Rezidiven und das Ri-

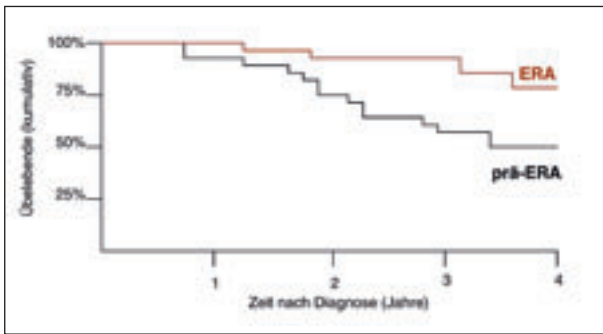


Abbildung: Bessere Überlebenschancen für PAH-SSc-Patienten nach Einführung der Endothelinrezeptorantagonisten (ERA); rot: Patienten 2002–2006 (n = 36); schwarz: Patienten 1996–2001 (n = 21); nach Kabunga P. et al., Eur Respir J Suppl 2007; 30: 250s.

siko einer postoperativen digitalen Ischämie sei ein weiteres ernstes Problem, sagte der Referent.

Renale und gastrointestinale Komplikationen sind häufig

75 bis 90 Prozent der SSc-Patienten leiden unter gastrointestinalen Komplikationen, berichtete Professor Christopher Denton, University College Medical School London. Verantwortlich dafür sei die bereits erwähnte zugrunde liegende Gefässerkrankung, die einen Verlust der normalen rhythmischen Peristaltik bewirkt. Sämtliche Regionen des Gastrointestinaltrakts können betroffen sein und in der Folge entwickeln sich Phänomene wie ösophagealer Reflux, Gastroparese, Pseudoobstruktion, Malabsorption, Obstipation oder anorektale Erkrankungen. Die Behandlung ist im Wesentlichen palliativ und umfasst gemäss den EUSTAR-Empfehlungen je nach Manifestation Protonenpumpeninhibitoren, Prokinetika oder Antibiotika. Chirurgische Eingriffe sind bei SSc-Patienten sehr risikoreich und kommen darum nur in sehr schweren Fällen in Betracht, wie etwa bei Darmperforation oder Ischämie.

«Die renalen Manifestationen der systemischen Sklerose unterstreichen die vaskuläre Ursache der Erkrankung», sagte Denton. Man nimmt an, dass endotheliale Schäden die Synthese vasoaktiver Substanzen wie Endothelin 1 (ET-1) bewirken und somit am Anfang der Entwicklung eines Nierenversagens bei SSc-Patienten stehen (SRC: scleroderma renal crisis). ACE-Hemmer brachten eine bedeutende Verbesserung der Prognose für SSc-Patienten. Die Quote der SRC-assoziierten Todesfälle sank in den letzten 30 Jahren von 42 auf 6 Prozent. Obwohl man nicht völlig sicher sein könne, dass ACE-Hemmer die Entwicklung einer SRC tatsächlich verhindern, sprächen doch die Resultate vieler Fallberichte und offener Studien für eine positive Wirkung, so Denton. Trotzdem bleibt SRC eine Bedrohung für jeden SSc-Patienten. Hypertonie, Proteinurie und erhöhte Serumkreatininwerte sind Alarmzeichen. Darum sollten SSc-Patienten ihren Blutdruck selbstständig zu Hause überwachen und auch die erforderlichen Urinkontrollen regelmässig durchführen.

Pulmonale arterielle Hypertonie bei SSc-Patienten

Bei drei Viertel der SSc-Patienten ist die Lunge befallen, pulmonal arterielle Hypertonie (PAH-SSc) oder interstitielle Lungenerkrankung (SSc-ILD) sind die Folge. «Heutzutage sterben die Patienten nicht mehr an Nierenversagen, sondern an pulmonalen Manifestationen der systemischen Sklerose», sagte Dr. Sean Gaine, Mater Misericordiae University Hospital Dublin, denn pulmonale SSc-Komplikationen sind für rund 60 Prozent der SSc-Todesfälle verantwortlich.

Aufgrund des hohen PAH-Risikos sollten alle SSc-Patienten mittels Echokardiografie abgeklärt werden, forderte Gaine. Auch die Überlebenschancen für PAH-SSc-Patienten haben sich seit der Einführung neuer therapeutischer Optionen bei pulmonaler Hypertonie verbessert (Abbildung). Die aktuellen Richtlinien empfehlen eine jährliche transthorakale Doppler-Echokardiografie für alle SSc-Patienten mit anschliessender Rechtsherzkatheteruntersuchung bei Verdacht auf PAH. Ziel sei eine möglichst frühzeitige Therapie, vorzugsweise mit Bosentan, wie es in den EUSTAR-Richtlinien empfohlen werde, sagte Gaine. Auch Kombinationstherapien kämen infrage, zum Beispiel Bosentan plus Sildenafil oder Sixtasentan plus Sildenafil, wobei Letztere auch in den EUSTAR-Richtlinien für PAH-SSc-Patienten genannt wird.

Die interstitielle Lungenerkrankung (SSc-ILD) kann mithilfe hochauflösender Computertomografie erkannt werden. Auch hier sprach sich Gaine für ein regelmässiges Screening von SSc-Patienten aus, obwohl man den Patienten therapeutisch noch kaum etwas bieten kann. Bisher erwies sich nur Cyclophosphamid als wirksam, sodass diese Substanz trotz Toxizitätsproblemen in den EUSTAR-Empfehlungen als Option für SSc-ILD-Patienten genannt wird.



Marco Matucci Cerinic



Christopher Denton



Sean Gaine

Renate Bonifer

Quelle:

Satellitensymposium «A complex patient with systemic sclerosis (SSc): How to manage the different organ manifestations», Sponsor Actelion Pharmaceuticals Ltd., EULAR Kopenhagen, 11. Juni 2009

Interessenlage: Der Bericht wurde von Actelion finanziell unterstützt.

Literaturhinweis:

Kowal-Bielecka O. et al.: EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis 2009; 68(5): 620–628.

Schmerzmittel, Injektionen, Nahrungsergänzungsmittel oder Plazebo?

Medikamente bei Arthrose

Bei Arthrose ist der Nutzen von Analgetika und intraartikulären Steroidinfiltrationen unumstritten. Anders sieht es für weitere Substanzen aus. An einem State-of-the-Art-Symposium fasste Michael Doherty zusammen, was heutzutage als medikamentöse Behandlung bei Arthrose empfohlen wird.

Bei den Medikamenten für Arthrosepatienten geht es in erster Linie um Schmerztherapie. Paracetamol ist in den Richtlinien von EULAR, OARSI und NICE* unumstritten die erste Wahl. Aber auch topische nichtsteroidale Analgetika (NSAID) in Form von Gel, Creme oder Salbe seien zu Recht sehr beliebt, sagte Professor Michael Doherty, Academic Rheumatology City Hospital Nottingham. Er wies darauf hin, dass bereits mehrere Studien die äquivalente Wirkung einiger topischer und oraler NSAID bei Arthrose belegten. Auch topisches Capsaicin wird in den Richtlinien als Option zur lokalen Behandlung von Arthroseschmerzen genannt.

Orale NSAID, Coxibe und schwache Opioide kommen infrage, sofern mit Paracetamol keine ausreichende Schmerzlinderung erreicht wird. Während für die Anwendung von schwachen Opioiden bei Arthrose nur wenige Daten vorliegen, werden NSAID und Coxibe häufig verordnet. Allzu grosse Erwartungen dürfe man an diese Medikamente trotzdem nicht stellen, denn ihre potenzielle Wirksamkeit bei Arthrose sei mit einer Effektgrösse (*s. Infokasten*) von 0,2 bis 0,3 recht bescheiden, so Doherty. Problematischer für eine längerfristige Anwendung sei aber das Risiko insbesondere gastrointestinaler Nebenwirkungen. Die NICE-Richtlinien fordern darum, dass jedem Patienten mit einem NSAID oder einem Coxib zusätzlich ein Protonenpumpeninhibitor (PPI) verordnet wird.

Paracetamol doch nicht so «harmlos»?

Doherty machte darauf aufmerksam, dass auch das vermeintlich so harmlose Paracetamol durchaus dunkle Seiten habe. So sorgten vor einigen Jahren zwei Studien vorübergehend für Diskussionen, weil man mit Paracetamol

eine erhöhte Hospitalisationsrate wegen gastrointestinaler Notfälle (z.B. Blutungen) festgestellt haben wollte. Im letzten Jahr sei diese Diskussion aufgrund einer neuen Studie wieder aufgeflammt, berichtete Doherty. Retrospektiv analysierte eine kanadische Gruppe 1,7 Millionen Verschreibungen von NSAID, Paracetamol und/oder PPI an über 65-Jährige und zählte die Spitaleinweisungen wegen gastrointestinaler Vorfälle (GI). Vergleichsgruppe (Risiko = 1,0) waren diejenigen mit weniger als 3 g Paracetamol pro Tag. Ohne simultane PPI-Gabe ergaben sich folgende, erhöhte GI-Risiken (Hazard Ratio, HR): 1,2 bei mehr als 3 g Paracetamol, 1,63 bei NSAID und um mehr als das doppelte (HR 2,55) bei NSAID plus Paracetamol. Mit einem PPI verschwand zwar jeweils das erhöhte Risiko für Paracetamol oder NSAID, aber bei der Kombination NSAID plus Paracetamol änderte der zusätzliche PPI praktisch nichts. Das erhöhte GI-Risiko (HR 2,15) blieb trotzdem bestehen. Das gebe zu denken, da dies eine durchaus nicht seltene Konstellation bei Arthrosepatienten sei, sagte Doherty. Paracetamol sollte demnach nicht gleichzeitig mit NSAID eingenommen werden.

Hilfreich: intraartikuläre Steroidinjektionen

Intraartikuläre Steroidinjektionen werden von allen drei Richtlinien als sinnvoll und nützlich bezeichnet. Sie weisen eine beträchtliche Effektgrösse von durchschnittlich 0,7 auf. Die in Studien ermittelte Wirkdauer sei zwar nur kurzfristig, aber «in der klinischen Praxis profitieren manchen Patienten sehr lange davon», sagte Doherty. Wenn man ein Mindestintervall von drei Monaten einhalte, brauche man sich auch keine Sorgen wegen allzu häufiger Injektionen zu machen.

Umstritten: Hyaluronsäure

Weniger eindeutig sei die Situation für intraartikuläre Hyaluronsäureinjektionen: «Wenn man sich nur die grössten Studien mit einer Intention-to-treat-Analyse anschaut, fin-

*EULAR: European League Against Rheumatism; OARSI: Osteoarthritis Research Society International; NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)

det sich überhaupt keine gute Evidenz für eine Wirksamkeit», sagte Doherty. Konsequenterweise werden sie in den NICE-Richtlinien ausdrücklich nicht empfohlen. So weit gehen die EULAR- und OARSI-Richtlinien nicht. Sie empfehlen Hyaluronsäure zwar nicht, raten aber auch nicht explizit davon ab.

Widersprüchlich: Glukosamin- und Chondroitinsulfatpräparate

Die Datenlage für Glukosamin- und Chondroitinsulfatpräparate ist sehr heterogen. In einigen randomisierten Studien findet sich eine Wirksamkeit, in anderen nicht. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse habe zwar eine Effektgrösse von 0,35 für Glukosamin gefunden, aber die zugrunde liegenden 15 Einzelstudien seien nicht wirklich vergleichbar gewesen, sagte Doherty. Bei Chondroitinsulfat wurde in einer Metaanalyse aus 20 randomisierten Studien die beeindruckend hohe Effektgrösse von 0,75 errechnet, aber auch hier sei die Vergleichbarkeit der Studien zweifelhaft: «Wenn man die Auswertung auf grosse Studien mit einer Intention-to-treat-Analyse beschränkt ist die Effektgrösse nahe Null.» Es sehe so aus, als ob in der Summe nur bei den von der Industrie gesponserten Studien ein bescheidener Effekt von Glukosamin- und Chondroitinsulfatpräparaten nachweisbar sei, während man in unabhängigen Studien keine Wirkung finde, sagte Doherty.

Bis jetzt empfehle noch keine der zurzeit gültigen Richtlinien von EULAR, OARSI und NICE weder bestimmte Medikamente noch OTC-Substanzen zur Beeinflussung des Krankheitsverlaufs, auch wenn einige als «disease modifying drugs» angepriesen würden, schreibt Doherty in seinem Abstract. Wie bei der Hyaluronsäure rät man aber nur in den behördlichen NICE-Richtlinien von Glukosamin- oder Chondroitinsulfatpräparaten ab, während die Fachgesellschaften EULAR und OARSI zwar nicht zu- aber auch nicht abraten.

Auch wirksam: Placebo

Im letzten Jahr errechnete ein Team um Michael Doherty, dass die durchschnittliche Effektgrösse bezüglich Schmerzen und steifen Gelenken mit Placebo bei 0,51 liege. Sie stützten sich dabei auf 198 Studien mit insgesamt rund 17 000 Arthrosepatienten. Suggestierte man den Patienten eine besonders wirksame Therapie, stieg die Placeboeffektgrösse gar auf bis zu stattliche 0,7 – ein Wert, der gemeinhin als starke, spezifische Wirkung gedeutet wird. Je nach betroffenem Gelenk sei der potenzielle Placeboeffekt aber unterschiedlich hoch. Während bei Handarthrose eine Placeboeffektgrösse von bis zu 0,8 festgestellt wurde, betrug diese bei der Kniearthrose 0,56 und noch weniger bei der Arthrose des Hüftgelenks, dem am schwierigsten zu behandelnden Gelenk, so Doherty. Sollen wir uns also die Medikamente sparen und bei Arthrose gleich auf Placebo setzen? So schien es Doherty



Michael Doherty (links) löste mit seinem Vortrag am EULAR einige Diskussionen aus.

Info

Effect size

Die so genannte Effektgrösse wird aus der Differenz zwischen Ausgangs- und Endwert eines Parameters in einer Studie (z.B. Schmerzreduktion) und der Standardabweichung errechnet. Bei der Arthrose geht man von folgender Bewertung der Effektgrössen aus:

- bis 0,2 entspricht natürlichem Verlauf
- 0,2 bis 0,5 moderater spezifischer Effekt
- 0,7 bis 1 starker spezifischer Effekt

Der Placeboeffekt erreicht in der Regel bis 0,3 Punkte, höhere Werte können vorkommen.

nun auch wieder nicht gemeint zu haben. Sein Anliegen am Arthrosesymposium war vielmehr, einerseits auf den potenziell starken Placeboeinfluss bei Arthrostudien aufmerksam zu machen und andererseits daran zu erinnern, wie wichtig die Begleitfaktoren bei einer Therapie sind, gerade wenn es um Schmerzen geht. So berichtete er von einer Akupunkturstudie, bei der nur 20 Prozent der Patienten von einer Linderung der Schmerzen berichteten, wenn der Therapeut während des Nadelns nicht mit ihnen redete, während es fast doppelt so viele waren (37%), wenn der Therapeut mit ihnen gesprochen hatte.

Renate Bonifer

Quelle:

State-of-the-Art / Best Practice Symposium «Osteoarthritis», Vortrag und Abstract SP0040 von Michael Doherty: Update on pharmacological treatment of OA. EULAR Kongress Kopenhagen, 11. Juni 2009

Aktualisierung der EULAR-Empfehlungen gefordert

Chondroitinsulfat bei Kniegelenkarthrose

Die EULAR-Empfehlungen zur Behandlung von Arthrosepatienten sind einige Jahre alt. An einem Satellitensymposium der Firma IBSA anlässlich des EULAR-Kongresses in Kopenhagen ging es um die Frage, inwieweit diese Empfehlungen aufgrund neuer Studien einer Aktualisierung bedürfen.

Bei rund 30 Prozent aller über 65-Jährigen finden sich radiologische Anzeichen einer Arthrose und ein Drittel davon leidet unter entsprechenden Symptomen», bezifferte Professor Burkhard F. Leeb, Landesklinikum Stockerau, Österreich, das Ausmass der Arthroseproblematik in den westlichen Industrieländern. Am häufigsten ist die Arthrose des Kniegelenks. Die Kniegelenkarthrose ist darum auch diejenige Arthrosemanifestation, zu der die meisten Studiendaten vorliegen, während die Arthrose der Fingergelenke – gemessen an den verfügbaren Publikationen – zu den «vergessenen Krankheiten» zu zählen scheint. Die derzeit gültigen EULAR-Empfehlungen zur Therapie der Kniegelenkarthrose sind sechs Jahre alt. Hier erscheine eine Aktualisierung angesichts kürzlich publizierter Studien angebracht, sagte Burkhard Leeb. Die Therapieempfehlungen bei Hüftarthrose seien jedoch nach wie vor auf dem neuesten Stand, während bei der Fingergelenkarthrose aufgrund der sehr dürftigen Datenlage noch keine Aktualisierung möglich sei.

Für Professor André Kahan, Cochin Hospital Paris, stand ausser Frage, dass eine Aktualisierung der EULAR-Richtlinien notwendig sei: «Es ist an der Zeit, insbesondere die Richtlinien für die Behandlung der Kniegelenkarthrose zu ändern», forderte er in Kopenhagen. Wegen seiner klar strukturerhaltenden Wirkung sei Chondroitinsulfat hier das Medikament der Wahl, meinte der Erstautor der kürzlich publizierten STOPP-Studie (Study on Osteoarthritis Progression Prevention) (1). André Kahan begründete seine Forderung nicht nur mit seiner eigenen Studie. Er präsentierte in Kopenhagen eine Metaanalyse von PD Dr. Daniel Übelhart, Zürich, und Professor Florent De Vathair, Paris, in welcher die Rohdaten aus zehn randomisierten, plazebokontrollierten Studien zur Kniegelenkarthrose mit hochreinem Chondroitinsulfat berücksichtigt wurden. Übelhart und De Vathair errechneten die Effektgrössen der Wirksamkeit von Chondroitinsulfat («effect size») bezüglich der Symptomatik anhand der Schmerzabnahme nach drei und/oder sechs Monaten sowie der strukturellen Wir-

kung anhand der radiologischen Gelenkspaltveränderung nach 12 und/oder 24 Monaten. Bei der Arthrose spricht man ab einer Effektgrösse von 0,8 von einem grossen therapeutischen Effekt ($\geq 0,5$: moderat; $\leq 0,2$: klein). Die Effektgrösse bezüglich der Schmerzlinderung nach drei Monaten betrug für Chondroitinsulfat 0,43 (95%-KI: 0,23–0,63), nach sechs Monaten waren es 0,66 (95%-KI: 0,37–0,95). Die Effektgrösse für die strukturerhaltende Wirkung, das heisst das Aufhalten der Gelenkspaltverengung, betrug -0,32 (95%-KI: -0,44 bis -0,20); die Progression der Gelenkspaltverengung war mit Chondroitinsulfat also geringer als ohne.

Datenqualität und Erfassungszeiträume

André Kahan betonte, dass dieser Metaanalyse die Rohdaten der einzelnen Studien zugrunde gelegt wurden. Für die Bewertung der Wirksamkeit von Medikamenten in Arthrostudien sei es gleichermassen wichtig, den Zeitrahmen für die Erfassung symptomatischer und struktureller Effekte richtig zu wählen. Allfällige Veränderungen struktureller Parameter, wie die Entwicklung des Gelenkspalts, werden erst nach vielen Monaten deutlich, sodass diese erst nach zwei bis drei Jahren ausgewertet werden sollten. Anders sieht es bei den Symptomen aus: «Schmerz sollte man nur in den ersten sechs Monaten betrachten, auch in Langzeitstudien. Später ist das nicht mehr sinnvoll», sagte Kahan und begründete dieses Zeitfenster mit dem natürlichen fluktuierenden Verlauf der Arthrosesymptomatik und seinen Erfahrungen aus der STOPP-Studie. Hier war nach zwölf Monaten kein Unterschied mehr bezüglich den Schmerzen zwischen Plazebo- und Chondroitinsulfatgruppe messbar gewesen. Man sollte für die Zukunft neben den therapeutischen EULAR-Empfehlungen auch Richtlinien für die Erfassung therapeutischer Effekte in Arthrostudien erarbeiten, schlug Kahan vor.

STOPP-Studie: Profitieren nur Patienten mit höherem BMI?

In die STOPP-Studie wurden insgesamt 622 Kniegelenk-arthrosepatienten (313 Placebo, 309 mit 800 mg/Tag Chondroitinsulfat) im Alter zwischen 45 und 80 Jahren eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Studienbeginns einen VAS-Schmerzwert von mindestens 30 Millimeter angaben; ausgeschlossen wurden Patienten mit schwerer Kniegelenkarthrose (Kellgren/Lawrence Grad 4). Bei Studienbeginn sowie nach 12, 18 und 24 Monaten erfolgten Röntgenaufnahmen der Knie. Diese Aufnahmen wurden anonymisiert von zwei unabhängigen Gutachtern bewertet, wobei sich eine sehr gute Übereinstimmung ergab. Primärer Endpunkt war die Verringerung der Gelenkspaltweite.

Nach zwei Jahren war die Abnahme der Gelenkspaltweite in der Chondroitinsulfatgruppe statistisch signifikant geringer als in der Placebogruppe (-0,07 vs. -0,31 mm). Der Anteil der progredienten Patienten (Abnahme der minimalen Gelenkspaltweite um $\geq 0,25$ mm) mit Chondroitinsulfat betrug 28 Prozent und in der Placebogruppe 41 Prozent. Dies entspricht einer relativen Risikoreduktion von 33 Prozent (95%-KI: 16–46%) und einer «number needed to treat» (NNT) von 8. Statistisch betrachtet müssen demnach acht Patienten mit Chondroitinsulfat behandelt werden, um bei einem von ihnen die radiologisch messbare Progression von $\geq 0,25$ mm Abnahme der Gelenkspaltweite zu verhindern. Auch bei einer strengeren Definition der Progression (Abnahme der minimalen Gelenkspaltweite um $\geq 0,5$ mm) zeigte sich noch ein Vorteil für Chondroitinsulfat (13% vs. 27%).

Der BMI war der einzige patientenrelevante Faktor, der sowohl die symptomatische wie die strukturelle Entwicklung beeinflusste, sagte André Kahan. Bei schlanken Arthrosepatienten (BMI 20–25) zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Placebo- und Verumpatienten, während dieser bei einem BMI von 25 bis 30 und darüber deutlich wurde.

Topische, systemische und intraartikuläre Medikamente

Professor Jean-Pierre Pelletier, Universität Montreal, bestätigte, dass Chondroitinsulfat mittlerweile zu den sogenannten «disease modifying drugs» gegen Arthrose (DMOAD) gezählt werde. Es gebe zwar eine Reihe von Medikamenten, die ihre Wirksamkeit hinsichtlich einer Verzögerung der Arthroseprogression, insbesondere bei Kniegelenkarthrose, unter Beweis gestellt hätten. Die meisten Studien und Beweise für einen DMOAD-Effekt gebe es aber für Chondroitinsulfat und Glukosamin, sagte er, wobei das Chondroitinsulfat sich nicht nur bei Arthrose der Knie-, sondern auch der Fingergelenke bewährt habe. Die Wirtschaftswissenschaftlerin Professor Rosanna Taricone vom Centre of Research on Health and Social Care Management CERGAS an der Bocconi Universität Mailand

präsentierte auf dem Satellitensymposium ein weiteres Argument für den Gebrauch von Chondroitinsulfat. Nach ihren Modellrechnungen wären grosse Einsparungen möglich, wenn Arthrosepatienten diese Substanz anstelle von NSAID einnehmen würden.

Breiter ist die Palette der symptomatisch wirksamen Arthrosemedikamente. Jean-Pierre Pelletier nannte neben den sogenannten SYSADOA (symptomatic slow acting drug in osteoarthritis) Chondroitinsulfat, Glukosaminsulfat, Diacerin und ASU (Avocado-Soja-Ölextrakt) die schmerz- beziehungsweise entzündungshemmenden Medikamente Paracetamol, NSAID und Opioide. Für topische NSAID wie diclofenachaltige Pflaster, Salben und Gele spräche zum einen die verminderte systemische Exposition, ein geringeres Risiko unerwünschter Neben- und Wechselwirkungen sowie die Tatsache, dass topische und orale NSAID eine ähnliche Wirksamkeit bei Arthrose hätten. Pelletier riet zu einem vernünftigen Gebrauch intraartikulärer Injektionen bei Patienten mit Gelenkgüssen und/oder Anzeichen einer Entzündung: «Während Kortikosteroide eine rasche Schmerzlinderung bewirken, die nach etwa vier bis zwölf Wochen wieder abnimmt, setzt die Wirkung von Hyaluronsäure verzögert ein und hält dafür länger an.» Ein Vergleich (2) zwischen Hyaluronsäure und Hylan, einem Hyaluronsäurederivat mit höherem Molekulargewicht, hatte vor zwei Jahren ergeben, dass beide Präparate etwa gleich wirken, bei Hylan jedoch mit einer höheren Nebenwirkungsrate gerechnet werden müsse, berichtete Pelletier.

Renate Bonifer

Quelle:

Satellitensymposium «Structure modification in osteoarthritis: Time to update the guidelines», Sponsoren IBSA und Laboratoires Genévrier, EULAR Kopenhagen 11. Juni 2009

Interessenlage:

Der Bericht wurde von IBSA, Institut Biochimique SA, finanziell unterstützt.

Literaturhinweise:

1. Kahan A. et al.: Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis. The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 524–533.
2. Reichenbach S. et al.: Hylan versus hyaluronic acid for osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1410–1418.