

# EULAR 2006: Wichtige Erkenntnisse – auch für Hausärzte

Interview mit PD Dr. med. Thomas Stoll, Chefarzt Rheumatologie und Rehabilitation, Kantonsspital Schaffhausen

Der EULAR-Kongress versammelt Spezialisten, die sich mit den neuesten Entwicklungen und Forschungsergebnissen vertraut machen. In einem ersten Schritt hat dies einen Einfluss auf die therapeutische Arbeit der Rheumatologen, in der Folge werden die neuen Erkenntnisse aber auch für Hausärzte und Hausärztinnen wichtig. Das Interview diskutiert Erfolg Versprechendes und Spannendes von der diesjährigen Tagung in Amsterdam.



**PD Dr. med. Thomas Stoll**  
**Chefarzt Rheumatologie und Rehabilitation**  
**Kantonsspital Schaffhausen**

**ARS MEDICI:** Der EULAR-Kongress 2006 ist vorüber. Eine Frage zum Kongress selbst: Mit mittlerweile 9650 registrierten Teilnehmern ist EULAR einer der grössten Kongresse Europas, ja sogar weltweit, geworden. Welche Bedeutung hat der EULAR-Kongress für Sie als praktizierenden Rheumatologen?

**Thomas Stoll:** Der Europäische Rheumatologen-Kongress (EULAR-Kongress) hat in allen Belangen ein hohes Niveau erreicht und braucht deshalb den Vergleich mit dem amerikanischen Rheumatologen-Kongress des ACR (American College of

Rheumatology) nicht mehr zu scheuen. Fachlich bietet er mir die Gelegenheit, mich mit den neusten wissenschaftlich fundierten Entwicklungen in der Rheumatologie auseinander zu setzen und diese sinnvoll in meinem Arbeitsbereich zu implementieren. Der EULAR-Kongress ermöglicht mir zudem, mit Kollegen, sei es national oder international, den Austausch zu pflegen, zum Beispiel mit der Gruppe des University College of London um Professor D.A. Isenberg, in welcher ich 1994 und 1995 als Clinical Research Fellow gearbeitet habe.

**ARS MEDICI:** Welches sind aus Ihrer Sicht die Highlights, sagen wir die drei wichtigsten Meldungen, Studien, Innovationen?

**Stoll:** Die drei Highlights des EULAR-Kongresses aus meiner Sicht sind:

**«Bei der Therapie der Osteoporose hat sich wenig geändert. So werden weiterhin die Bisphosphonate, Parathormon in ausgewählten Fällen sowie die selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren in der Schweiz die Medikamente der Wahl bleiben.»**

«**Man kann nun mit noch besserem wissenschaftlichem Hintergrund Arthrotikern die Einnahme des Chondroprotektivums Condrosulf über mindestens zwei bis drei Jahre empfehlen.**»

Erstens die Studien, die eine Verbesserung und Verbreiterung der Palette der Basistherapien bei entzündlich-rheumatologischen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder systemischem Lupus erythematoses demonstrieren. Als Beispiel möchte ich die Anwendung von Rituximab (MabThera®) anführen.

Zweitens wurde bei Patienten mit Kniearthrose der chondroprotektive Effekt von Condrosulf® bestätigt (STOPP-Studie).

Drittens wurde gezeigt, dass bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durch frühe und konsequente Kombinationsbehandlung die Gelenkerstörung stark gehemmt oder sogar gestoppt werden kann, ein wesentlicher Fortschritt im Vergleich zu früheren Jahren. Besonders wichtig sind hier die TNF-alpha-Antagonisten, die allerdings bei infektgefährdeten Patienten zurückhaltend anzuwenden sind.

**ARS MEDICI:** Sie selber sind einer der führenden Schweizer Rheumatologen, was den systemischen Lupus erythematoses (SLA) betrifft. Wie viele SLA-Fälle gibt es in der Schweiz?

**Stoll:** In der Schweiz gibt es über 2000 Personen, die an einem systemischen Lupus erythematoses erkrankt sind.

**ARS MEDICI:** Gibt es etwas wichtiges Neues, das diesen Patienten künftig zugutekommt?

**Stoll:** Für Patienten mit systemischem Lupus erythematoses hat sich einiges getan. Es liegen immer mehr Daten zum CD20-Antikörper Rituximab vor: Studien wurden vorgestellt, welche die häufig sehr gute Wirksamkeit dieser Substanz bei therapieresistenten Patienten mit Nierenbefall (Van Vollenhofen) oder bei Patienten mit Befall des Zentralnervensystems (Saito) zeigen. Ähnliche Erfahrungen konnte ich in Schaffhausen bei einer Patientin mit therapieresistenter Thrombopenie bei Lupus machen. Im Weiteren konnte die Gruppe von Houssiau günstige Langzeitresultate bei Lupus-Patienten mit Nierenbefall vorstellen: Nach acht Jahren war Cyclophosphamid (Endoxan®) als Induktionsbehandlung in einer relativ niedrigen Dosierung (6 Zyklen zu je 500 mg im Abstand von jeweils 14 Tagen) dem NIH-Schema mit höher dosiertem Cyclophosphamid ebenbürtig bei weniger Nebenwirkungen. Die gute Wirkung von Mykophenolat-Mofetil (Cellcept®) als Induktions- und Erhaltungstherapie wurde bestätigt

(Jayne). Im Weiteren konnte die Gruppe von Smolen einige Fallbeispiele mit günstigem Effekt der Kombinationstherapie Infliximab/Azathioprin bei der Induktionsbehandlung der Lupusnephritis vorstellen. Insgesamt gibt es also eine grössere Palette von wirksamen Medikamenten für Lupus-Patientinnen.

**ARS MEDICI:** Das Jahrhundertproblem Osteoporose bietet weiterhin grosse Schwierigkeiten, ist es doch nur über eine Änderung des Lebensstils oder früh- und langzeitige Intervention Erfolg versprechend anzugehen. Sind hier bei Diagnostik (Osteoporosemarker) und Therapie Fortschritte zu verzeichnen?

**Stoll:** Bei der Osteoporose bleibt die derzeitige Diagnostik mittels Densitometrie (zum Beispiel am Kantonsspital Schaffhausen möglich) der Goldstandard. In speziellen Situationen ist die zusätzliche Bestimmung von Knochenabbaumarkern sinnvoll. Bei der Therapie der Osteoporose hat sich wenig geändert. So werden weiterhin die Bisphosphonate Alendronsäure (Fosamax®), Risedronsäure (Actonel®) und Ibandronsäure (Bonviva®) sowie Parathormon (z.B. Teriparatid, Forsteo®) – Letzteres in ausgewählten Fällen – und die selektiven Östrogenrezeptor-Modulatoren (SERM, z.B. Raloxifen, Evista®) in der Schweiz die Medikamente der Wahl bleiben. Erwartet wird bei uns die Einführung von Strontium-Ranelat, welches in verschiedenen EU-Ländern bereits erhältlich ist. Neue Substanzen wie Denosumab, ein Antikörper gegen den RANK-Liganden, sind interessant. Es bleibt offen, ob diese die bewährten Medikamente nur im Preis und nicht in der Wirksamkeit übertreffen werden. Sicher sind hier künftige Studien essenziell, welche die Frakturrisikoreduktionsraten im Direktvergleich dieser verschiedenen Medikamente evaluieren.

**ARS MEDICI:** Anzusprechen gilt es auch die Arthrosen. So wurden beispielsweise die ersten Resultate einer Studie mit Chondroitinsulfat vorgestellt (in der Schweiz Condrosulf® [das auch das Studienpräparat war] oder Structum®). Es scheint, dass über 24 Monate hinweg Chondroitinsulfat die Progression einer Kniegelenksarthrose im Vergleich zu Placebo doch signifikant verlangsamt. Kennen Sie die neue Studie namens STOPP, und wie stehen Sie zur Therapie von Arthrosen mit Chondroitinsulfat oder mit Glukosaminen, die hier ja auch zur Diskussion stehen?

«**Ich verschreibe immer noch Coxibe perioperativ, da diese die Thrombozytenaggregation nicht hemmen und in diesem Aspekt den klassischen nichtsteroidalen Antirheumatika überlegen sind.**»

**Stoll:** Bei der Arthrose belegen die Studien von Verbruggen (Fingerpolyarthrose) und Michel (Kniearthrose) den chondroprotektiven Effekt von Condrosulf®. Die STOPP-Studie hat den chondroprotektiven Effekt von Condrosulf® bei Gonarthrose in einem grösseren Kollektiv (es wurden 622 Patienten eingeschlossen) gänzlich bestätigt. Man kann nun mit noch besserem wissenschaftlichem Hintergrund Arthrotikern die Ein-

nahme des Chondroprotektivums Condrosulf® in einer Dosis von 800 bis 1200 mg täglich über mindestens zwei bis drei Jahre empfehlen. Die Summe der derzeit vorliegenden Daten zeigt, dass Glucosamin weniger wirksam ist als Chondroitinsulfat. Structum®, ein anderes Chondroitinsulfat-Präparat, wurde bisher nie in Studien untersucht.

**ARS MEDICI:** *Gibt es etwas Neues von der Coxib-Front? Sind neue, ungefährlichere Vertreter dieser so spannenden Substanzgruppe in den Pipelines, oder sind und bleiben Coxibe, unabhängig von ihrer Detailstruktur, problematisch?*

**Stoll:** Bei den Coxiben ist es noch zu früh, um den Durchbruch neuer Substanzen anzukündigen. Sicher ist nur, dass, sollte ein neuer Cyclooxygenase-2-Inhibitor zugelassen werden, dieser ein sehr günstiges Profil bezüglich unerwünschter kardiovaskulärer Wirkungen aufweisen muss.

Ich verschreibe immer noch Coxibe perioperativ, da diese die Thrombozytenaggregation nicht hemmen und in diesem Aspekt den klassischen nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) überlegen sind. Bei Patienten mit einem erhöhten Risiko für ein gastroduodenales Ulkus, mit Blutung oder Perforation, kann die Verschreibung von Coxiben als Alternative zum Einsatz eines klassischen NSAR in Kombination mit einem Protonenpumpenhemmer in Erwägung gezogen werden. Ich be-

matoider Arthritis sind die TNF-alpha-Antagonisten einer Mono-Basistherapie, zum Beispiel mit Methotrexat, überlegen (siehe PREMIER-Studie oder ASPIRE-Studie). In der TEMPO-Studie zeitigte die Kombination des TNF-alpha-Antagonisten Etanercept mit Methotrexat die beste Wirksamkeit. Die Kombinationstherapie war auch bezüglich Gelenkdestruktionshemmung einer Monotherapie mit entweder Methotrexat oder Etanercept überlegen. Für die beiden anderen TNF-alpha-Antagonisten dürfte dies ähnlich sein.

**ARS MEDICI:** *Interessante Daten auch zu neuen Biologika. Aufschlussreiche Erkenntnisse liefern zum Beispiel Studien mit Abatacept und mit Rituximab, auch wenn noch unklar ist, ob sie den TNF-alpha-Blockern vergleichbare Ergebnisse bezüglich der Hemmung der Destruktion bringen. Wie schätzen Sie deren Potenzial ein?*

**Stoll:** Es wurden Studien für Rituximab (REFLEX-Studie, Keystone) wie auch für Abatacept (AIM-Studie, Genant) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis vorgestellt, die zeigen konnten, dass jede dieser Substanzen die Gelenkdestruktion signifikant zu bremsen vermag. Wichtig sind künftige Studien, welche die Wirksamkeit von Rituximab oder Abatacept beim Hemmen der Destruktion der Gelenke mit derjenigen der TNF-alpha-Antagonisten vergleichen. Diese werden uns mehr Klar-

## **«Es ist zu erwarten, dass sich in Zukunft – aufgrund der ausgeprägten Hemmung der Gelenkdestruktion durch die TNF-alpha-Antagonisten – die Behinderung von Patienten mit rheumatoider Arthritis wesentlich verringern wird.»**

vorzuge das klassische NSAR Naproxen (z.B. Proxen®) leicht, dies aufgrund der in diesem Jahr im «British Medical Journal» erschienenen Metaanalyse (Kearney et al., BMJ, Jun 2006; 332: 1302–1308). Diese zeigte für Naproxen ein gegenüber Placebo trendmässig erniedrigtes kardiovaskuläres Risiko.

**ARS MEDICI:** *Es gibt neue Daten zu TNF-Blocker-Therapien, insbesondere mit Etanercept (Enbrel®) und Infliximab (Remicade®), so die TEMPO-Studie, bei der Patienten mit Methotrexat allein, mit Etanercept allein oder mit Etanercept plus Methotrexat behandelt wurden. Was Infliximab betrifft, so ergab eine Subanalyse der ASPIRE-Studie, dass Patienten, die besonders hohe CRP-Werte oder eine ausgeprägte radiologische Destruktion aufwiesen, unter Methotrexat allein eine starke Progredienz der Erkrankung zeigen.*

**Stoll:** Für Patienten mit rheumatoider Arthritis hat mit den TNF-alpha-Antagonisten ein neues Zeitalter begonnen. Für alle drei Substanzen (Infliximab, Etanercept und Adalimumab [Humira®]) ist belegt, dass sie nicht nur zur klinischen Besserung führen, sondern auch die Gelenkzerstörung stoppen können. Zumindest bei der Gruppe von Patienten mit aggressiver rheu-

matoider Arthritis sind die TNF-alpha-Antagonisten einer Mono-Basistherapie, zum Beispiel mit Methotrexat, überlegen (siehe PREMIER-Studie oder ASPIRE-Studie). In der TEMPO-Studie zeitigte die Kombination des TNF-alpha-Antagonisten Etanercept mit Methotrexat die beste Wirksamkeit. Die Kombinationstherapie war auch bezüglich Gelenkdestruktionshemmung einer Monotherapie mit entweder Methotrexat oder Etanercept überlegen. Für die beiden anderen TNF-alpha-Antagonisten dürfte dies ähnlich sein.

**ARS MEDICI:** *Generelle Frage: Gibt es bei der rheumatoiden Arthritis eine Heilung? Liegt wirklich ein Quantensprung vor im Vergleich zur Situation vor fünf oder gar vor zehn Jahren?*

**Stoll:** 10 bis 20 Prozent der Patienten mit dem Frühstadium einer rheumatoiden Arthritis können geheilt werden, was am EULAR van der Bijl belegte (Fortsetzung der BEST-Studie, Behandlungsarm mit Infliximab in Kombination mit Methotrexat). Zur zweiten Frage: Vor allem dank den TNF-alpha-Antagonisten ist es in der Therapie der rheumatoiden Arthritis zu einem Quantensprung gekommen. Ich freue mich sehr über diese signifikante Verbesserung der Lebensqualität und der Prognose für Patienten mit rheumatoider Arthritis. Es ist zu erwarten, dass sich in Zukunft – aufgrund der ausgeprägten Hemmung der Gelenkdestruktion durch diese Substanzen – die Behinderung von Patienten mit rheumatoider Arthritis wesentlich verringern wird.

**ARS MEDICI:** Innovationen gibt es auch auf dem Sektor der Psoriasis-Arthritis und der ankylosierenden Spondylarthritis, also des Morbus Bechterew. Es bestätigt sich, dass die TNF-alpha-Blocker auch bei diesen beiden Krankheiten eine Wirkung haben. Wie ist der Stand des Wissens heute?

**Stoll:** Auch bei der Psoriasis-Arthritis und den Spondylitiden können die TNF-alpha-Antagonisten via Entzündungshemmung den Gesundheitszustand der Patienten stark und signifikant bessern. Bei der Psoriasis-Arthritis vermögen die TNF-alpha-Antagonisten die Gelenkdestruktion ähnlich stark zu hemmen wie bei der rheumatoiden Arthritis. Bei den Patienten mit einer Spondylarthritis, zum Beispiel einem Morbus Bechterew, besteht noch eine Unsicherheit, wieweit diese Substanzen die allmählich sich einstellende Versteifung der Wirbelsäule aufzuhalten vermögen. Zurzeit laufen Studien zur Klärung dieser Frage.

**ARS MEDICI:** Zum Schluss: Was würden Sie grundversorgenden Ärztinnen und Ärzten aus Amsterdam in aller Kürze berichten wollen?

**Stoll:** Als Quintessenz des EULAR-Kongresses möchte ich den Hausärzten drei Botschaften mitgeben:

- Erstens gilt es weiterhin, die häufig auftretende Osteoporose mittels Osteodensitometrie früh zu diagnostizieren, um Patienten mit einer geeigneten Behandlung vor Frakturen zu schützen.
- Zum Zweiten ist bei den Coxiben aufgrund des mässig erhöhten kardiovaskulären Risikos keine Renaissance in Sicht. Einige nichtsteroidale Antirheumatika sind gemäss der Metaanalyse von Kearney diesbezüglich wahrscheinlich den Coxiben ähnlich, während Naproxen bezüglich kardiovaskulärer Nebenwirkungen unbedenklich erscheint.

- Drittens kann ich von einer erfreulichen Verbesserung und Verbreiterung der Palette der Basistherapien berichten, von welcher Patienten mit entzündlichen rheumatologischen Erkrankungen wie rheumatoider Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Spondylitis, systemischem Lupus Erythematoses stark profitieren können. Hiefür essenziell sind eine frühe und relativ aggressive Behandlung. Dies unterstreicht die Wichtigkeit der guten Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Rheumatologen.

**ARS MEDICI:** Herr Dr. Stoll, wir danken Ihnen für das Gespräch. ■

*Das Interview führte Richard Altorfer.*

Interessenlage: Die Kongressteilnahme von R. Altorfer wurde ermöglicht durch die Firma IBSA Institut Biochimique SA, diejenige von Dr. med. Th. Stoll teilweise durch die Firma Roche Pharma Schweiz AG. Auf die Wahl des Interviewpartners und den Inhalt des Interviews nahmen die Firmen keinen Einfluss.