

«Wir sehen keine komplett krummen Patienten mehr»

Interview mit Dr. Rüdiger Müller

Obwohl am diesjährigen EULAR der grosse wissenschaftliche Aufreger fehlte, gab es unter den präsentierten Arbeiten immer wieder Überraschungen. Seine persönlichen Highlights schilderte uns Dr. med. Rüdiger Müller, Oberarzt an der Klinik für Rheumatologie am Kantonsspital St. Gallen.

Congress Selection: Herr Dr. Müller, was bringen Sie vom EULAR mit?

Dr. med. Rüdiger Müller: Das war wieder einmal ein sehr grosser Kongress mit unglaublich viel Information. Ich hatte regen Kontakt mit Kollegen. Allerdings hatte ich nicht das Gefühl, dass es *das* zentrale Abstract gibt, das alle bewegt. Das war bei der Vorstellung der ersten grossen Anti-TNF-alpha-Studien anders. Nach diesen grossen Würfeln der vergangenen Jahre sind es jetzt eher viele kleine Untersuchungen, über die gesprochen wird. Erst sie sorgen dafür, dass das grosse Rheumapuzzle adäquat zusammengesetzt wird und man ein klareres Bild erhält.



Rüdiger Müller

Könnten Sie ein paar dieser Puzzleteilchen herausgreifen?

Bei den Spondyloarthritis haben mich ein paar neue Ergebnisse beeindruckt. Am meisten eine Untersuchung über die Gabe

der nicht steroidal Antirheumatika. Diese Standardmedikamente werden ja zur Ersttherapie gegeben, bevor – wenn die Behandlung nicht anspricht – auf weitere Substanzen, zum Beispiel TNF-Antagonisten, zurückgegriffen wird. Es gab ja bereits vor einigen Jahren eine Registerarbeit aus der OASIS-Kohorte, in der man das radiografische Ansprechen von Bechterew-Patienten unter Anti-TNF-Behandlung aus den damals aktuellen Studien mit einer historischen Kontrolle verglichen hat. Dabei wurde die Entwicklung von Syndesmophyten, das sind knöcherne Aussprossungen der Wirbelkörper, die am Ende zu einer Versteifung und Überbauung der Wirbelsäule führen, evaluiert. Damals konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung der Syndesmophyten auch unter Therapie mit TNF-Antagonisten nicht signifikant reduziert werden konnte. Jetzt wurde eine Arbeit von Jochen Sieper mit der Frage vorgestellt, ob eine kontinuierliche oder eine bedarfsorientierte Gabe der NSAR zusätzlich zur Anti-TNF-Behandlung einen besseren Effekt auf die Progression der Wirbelsäulenverknöcherung hat. Sehr überraschend war, dass bei der kontinuierlichen NSAR-Gabe die knöcherne Progression weiter voranschreitet als bei Patienten, die bedarfsorientiert behandelt wurden. Das hatte man überhaupt nicht erwartet.

Interessant sind auch Ergebnisse, nach denen TNF-alpha-Antagonisten nun auch einen radiologisch nachweisbaren Effekt auf die Verminderung der Progression haben.

Ja, das deckt sich auch mit unserer Erfahrung als Therapeuten. Wir sehen heute keine durch die ankylosierende Spondyloarthritis verursacht komplett krummen Patienten mehr. Am Anfang meiner Tätigkeit als Assistenzarzt vor etwa 15 Jahren gab es durchaus noch Patienten, die extrem krumm in meine Sprechstunde kamen. Diese kompletten Durchbauungen der Wirbelsäule sehe ich heute nur noch extrem selten.

Was gab es zur rheumatoiden Arthritis?

Aus Skandinavien kam eine prima Arbeit von Tanja Schjødt Jørgensen. Demnach steigert die zusätzliche Gabe von Methotrexat zum TNF-Blocker die Wahrscheinlichkeit, eine ACR-50-Response zu entwickeln. Allerdings ist dieses Bild nicht ganz schwarz-weiss. So scheint bei Rituximab eine zusätzliche MTX-Gabe keinen Unterschied zu machen. Das heisst, man kann eventuell bei Rituximab auf die Co-Therapie mit MTX verzichten. Bei anderen Biologika sieht das anders aus. In einer weiteren guten Arbeit wurde die Adhärenz von US-Veteranen mit rheumatoider Arthritis untersucht. Dabei erhielt eine Hälfte der rund 3000 Patienten über ein Jahr eine klassische Dreifachkombination aus Methotrexat, Sulfasalazin plus Hydroxychloroquin. Der andere Teil wurde mit Methotrexat in Kombination mit einem TNF-alpha-Antagonisten versorgt. Die Forscher wollten untersuchen, wie lange die Patienten auf der Therapie bleiben – und zwar völlig unabhängig davon, ob die Behandlung anschlägt oder nicht. Dazu muss man wissen, dass es Kollegen gibt, die eine Dreifachtherapie propagieren, um die Kosten für die Biologika zu sparen. Bei einem solchen Tripel müssen die Leute täglich acht bis zehn Tabletten schlucken – allein für die Rheumatherapie. Die Kurven der Vergleichsgruppen begannen sich bereits nach drei Monaten zu trennen. Das bedeutet, es hatten nach einem Jahr signifikant mehr Patienten mit Dreifachkombination ihre Therapie abgebrochen als in der Vergleichsgruppe mit MTX und TNF-Hemmer. Aus Studien anderer Fachgebiete ist bekannt, dass die Compliance mit der Anzahl der Tabletten abnimmt, aber in dieser Klarheit wurde es in der Rheumatologie bisher noch nicht gezeigt.

Auch bei den Biologika gibt es Neuigkeiten ...

Es wurden zwei neue Antikörper vorgestellt. Zum Ersten der humanisierte Antikörper Mavrilumab und zum Zweiten der orale Januskinase-Hemmer Baricitinib. Gerade Letzterer scheint bei Patienten sehr gut anzusprechen, wie in einer Phase-III-Studie gezeigt wurde. Die Resultate sind da ziemlich nahe an dem, was wir bei TNF-alpha-Antagonisten sehen. Besonders

bemerkenswert dabei ist, dass es sich bei den Teilnehmern um Anti-TNF-Versager handelte.

Sind die «Small molecules» reelle Konkurrenten zu den TNF-alpha-Hemmern?

Ohne Frage. Wir haben ja in der Schweiz den Luxus, Tofacitinib in den Händen zu haben – im Gegensatz zur EU. Meine Patienten nehmen das sehr gut an, nicht zuletzt, weil es wenig Nebenwirkungen verursacht. In dieser Stoffgruppe erwarten wir in den nächsten zwei, drei Jahren weitere hoffnungsvolle Substanzen.

Es gab zudem eine Pressemitteilung, wonach in einer Studie nachgewiesen worden sei, dass NSAR ovulationshemmend bei Frauen wirken sollen. Was meinen Sie dazu?

Das war eine Untersuchung an 39 Frauen mit drei verschiedenen Therapeutika aus Bagdad. Aus den vorliegenden Daten kann ich da kaum etwas dazu sagen, ausser, dass man bei der Interpretation dieser Studie vorsichtig sein sollte. In Europa werden sehr häufig Antirheumatika genommen, beispielsweise von Migränepatientinnen. Da müssten Zyklusunregelmässigkeiten bemerkt worden sein. Mich erstaunen die Resultate dieser Studie sehr.

Es gab eine Schweizer Arbeit über einen möglichen Zusammenhang zwischen Zahnpathogenen und dem Auftreten von rheumatoider Arthritis. Werden Entzündungen im Körper nach wie vor unterschätzt?

Auf jeden Fall. Die Schwierigkeit ist jedoch zu sagen, was Huhn und was Ei ist. Haben die Patienten eine Zahnfleischentzündung, weil sie aufgrund der Schmerzen in den Fingern nicht adäquat putzen, oder triggert diese Entzündung die Arthritis? Wir sehen immer wieder kleine Entzündungen, beispielsweise der Haut, wir sehen vermehrt Herpes und Varizellen, und wir haben unter der Therapie natürlich eine höhere Infektneigung. Da müssen wir immer wieder nachfragen und gegebenenfalls reagieren. Ich kann mir schon vorstellen, dass ein aktiviertes Immunsystem auch an anderen Stellen Entzündungen fördert.

Apropos Entzündung: Es wurde eine neue Arbeit zur Behandlung der Aortitis vorgestellt ...

Ja, die Behandlung von Patienten mit Aortenentzündung mit intravenösem Tocilizumab hat in einer Arbeit von Palmou-Fontana sehr gute Ergebnisse gebracht. Das führte zur Senkung des CRP, zur Reduzierung der Kortisondosis und zu einem viel besseren Zustand der Patienten. Das sieht sehr vielversprechend aus. Aortitiden sind zwar seltene Erkrankungen, wenn sie jedoch auftreten, können sie sehr relevant werden.

Wie sieht es aus mit den kardiovaskulären Komorbiditäten bei RA?

Man geht heute davon aus, dass sich bei Patienten mit rheumatoider Arthritis durch die Entzündungen mehr Plaques in den Gefässen bilden. Wenn nun bei einer frühen Arthritis kurz nach dem Ausbruch der Erkrankung bereits Plaques festzustellen sind, zeigt dies, dass schon lange vorher etwas passiert sein muss. Dazu passen Studienergebnisse aus den Niederlanden, nach denen bei gesunden Blutspendern CCP-Antikörper und Rheumafaktoren festgestellt wurden. Und sie erkrankten dann Jahre später tatsächlich an RA. Das bedeutet, die Krankheit entwickelt sich, lange bevor die ersten Symptome auftreten.

Wie soll man sich so etwas vorstellen?

Das Immunsystem baut sich um. Das ist wie ein Deich, der jahrelang diskret unterspült wurde. Irgendwann bricht er, und plötzlich treten Schwellungen und Schmerzen in den Gelenken auf.

Ab wann sollte man beginnen, Säcke in diesen löchrigen Deich zu stopfen?

Das ist die «Eine-Million-Dollar-Frage». Bei einer Erkrankung mit einer Prävalenz von gut 1 Prozent könnte man Serientestungen anbieten – vorausgesetzt, die Ärzte wissen, wonach sie überhaupt suchen sollen. Dann könnte man schon vorneweg zu therapieren beginnen. Heute bricht die RA im Schnitt mit 55 Jahren aus. Wenn der Ausbruch der Erkrankung um 10 Jahre nach hinten verlegt werden könnte, wäre das ein riesiger Gewinn. Die Leute könnten dann bis zur Rente normal weiterarbeiten. Und wenn der Ausbruch noch weiter zurückverlegt werden könnte, also auf 75 oder 85 Jahre, käme man in einen Bereich, in dem die Menschen weniger leiden müssten. Auf der anderen Seite: Wer will sich nur wegen leicht erhöhter Rheumafaktoren oder CCP-Antikörper mit einer Biologikainfusion regelmässig seine B-Zellen reduzieren lassen? Es kostet Mut, die Leute nur aufgrund eines Antikörperbefundes ohne klinische Symptome zu therapieren. Da braucht man wirklich einen sehr exakten Prädiktor.

Das Interview führte Klaus Duffner.

Kongressimpressionen

Foto: KD

