

DGIM

Lebenserwartung von Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) nicht mehr eingeschränkt

Die klinische Situation von Patienten mit RA hat sich in den letzten 20 Jahren eindrucksvoll gebessert. Die Lebenserwartung von RA-Patienten, früher um 5 - 10 Jahre verkürzt, sei heute bei früh behandelten Patienten unter optimaler Therapie inkl. Einsatz von Biologika nicht mehr eingeschränkt, betonte Prof. Dr. Klaus Krüger aus München beim 124. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) in Mannheim (1). In einer Kohortenstudie in Schweden hatten RA-Patienten sogar eine höhere Lebenserwartung als Kontrollpersonen (2).

Biologika mit erheblichem Anteil

Nach Zahlen der Kerndokumentation des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums Berlin ist hierzulande im Zeitraum von 1997 bis 2015 die durchschnittliche Krankheitsaktivität von RA-Patienten von einem hohen (DAS28 rund 4,5) in den niedrigen Bereich (Score rund 3,2) zurückgegangen. Biologika hätten an dieser Entwicklung einen erheblichen Anteil, sagte Krüger, aber auch strategische Vorgehensweisen wie das „treat-to-target“-Konzept und aktuelle Therapieempfehlungen, u. a. der EULAR (3). Die neue S2-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie zum RA-Management steht laut Krüger kurz vor der Veröffentlichung.

„RA-Patienten sollten nichts mehr von ihrer Erkrankung merken“, betonte der Rheumatologe. Die Therapieziele seien komplette klinische Remission, keinerlei radiologische Schäden, kein Funktionsverlust, Erhalt der Arbeitsfähigkeit, normale Lebensqualität. Reichen konventionelle DMARDs dazu nicht aus, werden nach 3 - 6 Monaten Biologika empfohlen, als Zweitlinientherapie bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität trotz Therapie oder Dritt-

linientherapie (moderate Aktivität, keine ungünstigen Faktoren) (3). In der Realität ist man davon allerdings noch weit entfernt. In Deutschland dauere es im Schnitt 9 Jahre, bis ein RA-Patient das erste Mal mit einem Biologikum behandelt würde, sagte Krüger. Nur 3 % der Patienten erhielten im ersten Krankheitsjahr ein Biologikum.

Biosimilars senken Kosten

Es gibt inzwischen eine breite Auswahl an Wirkstoffen inklusive Biosimilars: Die TNF-alpha-Blocker Infliximab (3 Biosimilars), Etanercept (2 Biosimilars), Adalimumab (erste Biosimilars vermutlich Ende des Jahres), Golimumab und Certolizumab, außerdem Abatacept (Anti-T-Zellaktivierung), Rituximab (Anti-B-Lymphozyten, 2 Biosimilars) sowie Tocilizumab und Sarilumab (Anti-IL-6-Antikörper). Durch die Verfügbarkeit von Biosimilars seien auch die Kosten zurückgegangen und keine Regresse zu befürchten, wenn man sich an die Quoten halte, sagte Krüger.

Biologika mit MTX kombinieren

Biologika wirkten sehr schnell, meist innerhalb weniger Tage, und anhaltend. In einer Langzeitstudie waren unter Adalimumab, in Kombination mit Methotrexat (MTX), nach 10 Jahren

noch dreiviertel der Behandelten in klinischer Remission (DAS28 < 2,6) und ohne radiologische Progression, berichtete Krüger. Wenn möglich sollten Biologika mit MTX kombiniert werden, empfahl er. Zudem wurde eine Biologikatherapie mit einer deutlichen Reduktion der kardiovaskulären Mortalität assoziiert, der wichtigsten Todesursache bei RA-Patienten. Belegt wurde dies vor allem für TNF-alpha-Blocker, es gilt nach Ansicht von Krüger aber vermutlich auch für andere Biologika. Im deutschen RABBIT-Register war die Mortalität von Patienten unter TNF-alpha-Blockern und Rituximab um rund 40 % reduziert (4). Nur geringen Einfluss hatte MTX.

Infektionsrisiken reduzieren

Von den früheren Vorbehalten gegenüber Biologika sei kaum noch etwas übriggeblieben, sagte Krüger. Das Infektionsrisiko sei zwar vor allem zu Beginn der Therapie und bei Risikopatienten erhöht (unter TNF-alpha-Blockern rund 1,8-fach), aber größtenteils mit Triggerfaktoren zu erklären. Eine Prednisolontherapie bezeichnete Krüger als größten Treiber für Infektionen; erhöht sei das Risiko bereits ab einer Tagesdosis von 5 mg. Weitere begünstigende Faktoren sind Alter > 60 Jahre und Komorbiditäten wie chronische Lungenerkrankung oder Nierenerkrankung. Laut einer großen britischen Studie kommt es unter Biologika am häufigsten zu Atemwegsinfekten (22 pro 1.000 Patientenjahre), gefolgt von Hautinfektionen (11 pro 1.000 Patientenjahre) (5).

Zur Risikoreduktion haben prophylaktische Maßnahmen wie Screening auf Tuberkulose und Hepatitis B und eine regelmäßige Aktualisierung des Impf-

status einen hohen Stellenwert. Wichtig sei es auch, Glukokortikoide möglichst früh auszuschleichen, sagte Krüger. In der Praxis sei man davon aber noch weit entfernt.

Auch Ängste, durch eine Biologikatherapie möglicherweise Malignome zu fördern, wurden ausgeräumt. Eine RA sei per se mit einem erhöhtem Lymphomrisiko verbunden, so Krüger, nicht aber die Therapien.

DGIM

SLE – Neue Antikörpertherapien in der Entwicklung

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) sind die Therapiemöglichkeiten eingeschränkt. Nicht zugelassen, obwohl häufig angewendet, seien Mykophenolat und Rituximab, erinnerte Prof. Dr. Hanns-Martin Lorenz vom Universitätsklinikum Heidelberg beim DGIM in Mannheim. Vor allem mit Rituximab würden in der Praxis bei Patienten mit aktivem Lupus hervorragende Ergebnisse erzielt.

Viele neue Antikörpertherapien für SLE-Patienten sind derzeit in der klinischen Entwicklung. Zugelassen zur SLE-Therapie sind derzeit nur die Immunsuppressiva Azathioprin und Cyclophosphamid, das Antimalariamedikament Hydroxychloroquin (HCQ) sowie der Antikörper Belimumab, der gegen den B-Lymphozyten-Stimulator (BlyS) gerichtet ist. Es sei das erste neu zugelassene Medikament gegen SLE seit Dekaden, sagte Lorenz. „Lupus ist eine B-Zell-Erkrankung“, betonte der Rheumatologe. Die Kollagenose könne alle Gewebe von der Haarspitze bis zur Zehe befallen. Den größten Stellenwert hat Belimumab nach Angaben von Lorenz in der Rezidivprophylaxe zur Verhinderung von Schüben. Eventuell sollte die Antikörpertherapie mit Hydroxychloroquin kombiniert werden, das in der SLE-Therapie eine Renaissance erlebe.

„HCQ ist der Eckpfeiler der Lupustherapie“, sagte Lorenz. „Jeder SLE-Patient sollte damit behandelt werden.“ Der Stellenwert der Substanz zur Schubprävention und Verhinderung

QUELLEN

- (1) DGIM, Sitzung „Biologics – State of the art“, Mannheim, 15.04.2018, Prof. Dr. K. Krüger, München: Biologics bei RA
- (2) Holmqvist M et al., Ann Rheum Dis 2018; 77: 85-91
- (3) Smolen JS et al. Ann Rheum Dis 2017; 76(6):960-977
- (4) Listing J et al., Ann Rheum Dis 2015; 74: 415-421
- (5) Rutherford A et al., Ann Rheum Dis 2018; online March 28; doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212825

von Gewebeschäden sei in jüngster Zeit neu bewertet worden. Auch die Häufigkeit des Wiederauftretens eines neonatalen Lupus könne deutlich verringert werden. HCQ sei gut verträglich in der Schwangerschaft. Zudem werde unter der Therapie auch die Inzidenz kardiovaskulärer Komplikationen verringert.

Der CD20-Antikörper Rituximab wird in der Praxis häufig und mit gutem Erfolg zur Induktionstherapie eingesetzt. Die negativen Ergebnisse mit dem Antikörper in zwei Studien bei Patienten mit Lupusnephritis bzw. moderatem SLE sind nach Ansicht von Lorenz auch mit der intensiven Begleittherapie zu erklären. Eine Option für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität sei es, Rituximab zunächst zur Induktionstherapie einzusetzen, gefolgt von Belimumab zur Remissionserhaltung.

Viele weitere Antikörper werden bei SLE erforscht, allerdings gab es häufig auch negative Ergebnisse oder vermehrt Komplikationen, berichtete Lorenz. In Phase 3 geprüft wird das

Fusionsprotein Atacicept, das ähnlich wie Belimumab die Nachreifung von B-Lymphozyten hemmt. Bisher wurden laut Lorenz Effekte in höherer Dosis und eine gute Sicherheit nachgewiesen. Gescheitert sind hingegen Studien mit Ebratuzumab, einem Antikörper gegen CD22.

TNF-alpha-Blocker werden bei Lupus kritisch gesehen, weil die Bildung antinukleärer Antikörper gefördert werden könnte, so der Rheumatologe weiter. Die Wirksamkeit ist aber belegt. In Studien mit Etanercept bei Patienten mit Lupusnephritis sprachen fast alle auf Etanercept an. Auch mit Infliximab wurden positive Effekte bei Lupusnephritis erzielt, allerdings kam es auch zu Komplikationen wie ZNS-Lymphom, Phlebothrombose und Legionellen-Pneumonie.

Sicher kommen wird in Zukunft nach Einschätzung von Lorenz die Blockade von Interferon (IFN-alpha). Vermutlich würden Kollagenosen durch dieses Zytokin getrieben. Anifrolumab, ein IFN-alpha-Rezeptor-Blocker, wurde bereits in Phase 3 erfolgreich geprüft. Belegt werden müsse aber noch, dass nicht die Virusabwehr durch diese Therapiestrategie beeinträchtigt werde.

Der Interleukin-12/23-Hemmer Ustekinumab wird zur Zeit in Phase 2-Studien untersucht. Die Ergebnisse seien bisher nicht eindrucksvoll, so Lorenz, aber die primären Endpunkte wurden erreicht.

Zu den weiteren Therapieansätzen, insbesondere für Patienten mit schwerer Organbeteiligung, zählen Proteasomen-Inhibitoren wie Bortezomib. Lorenz: „Ich bin davon überzeugt.“

QUELLE

- DGIM, Sitzung „Was ist neu in 2018?“, Mannheim, 14.04.2018, Prof. Dr. Hanns-Martin Lorenz, Heidelberg: „Systemischer Lupus erythematoses – Gibt es neue Therapieoptionen?“

DGIM

Arthrose – ein Stiefkind der Forschung

„Die Arthrose ist ein Stiefkind der Forschung“, sagte Prof. Dr. Thomas Pap aus Münster beim 124. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) in Mannheim. Das zeige sich auch bei der Therapie, die sich in den letzten 40 Jahren – mit Ausnahme von operativen Fortschritten – kaum verändert habe. Neue medikamentöse Therapieansätze fokussieren darauf, die regenerative Potenz von Knorpelzellen zu verbessern.

„Arthrose ist keine Abnutzungserkrankung, sondern eine degenerative Gelenkerkrankung mit aktiver Zerstörung von Knorpelzellen“, betonte der Rheumatologe. Gesunder Knorpel reibe nicht von oben ab. Die Krankheitslast durch Arthrose hat nach Angaben von Pap in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen. Die Prävalenz steige mit zunehmendem Alter bis auf über 50 % in der Altersgruppe ab 70 Jahren. Auch die volkswirtschaftlichen Kosten der Erkrankung seien beträchtlich und lägen bei mehr als 7 Mrd. Euro jährlich. Rund 10 Mio. AU-Tage pro Jahr seien auf die Erkrankung zurückzuführen.

Pathogenetisch werden drei Krankheitsdimensionen unterschieden: Strukturschaden, Entzündung und Schmerzen. Es sei allerdings bisher noch unklar, in welchem Maße diese drei Dimensionen miteinander korrelierten, sagte Pap. In klinischen Arthrose-Studien werde inzwischen auf den Strukturschaden fokussiert. Die Patienten könnten aber nicht damit beruhigt werden, dass sich der Strukturschaden in Grenzen halte, wenn die Schmerzen beträchtlich seien.

In der Pharmakotherapie dominiere nach wie vor die symptomatische Behandlung, in erster Linie in Form von NSAR. „Es gibt keine effektiven krankheitsmodifizierenden Arthrose-Medikamente (Disease-modifying osteoarthritis drugs, DMOADs)“, betonte der Rheumatologe. Wesentlicher Grund dafür sei, dass es lange Zeit kaum konzeptionelle Fortschritte in der Pathoge-

neseforschung gab. Inzwischen gibt es mehrere Hypothesen zum Verlauf des degenerativen Umbauprozesses des Gelenkknorpels, die künftig auch zu neuen Therapien führen könnten.

Hypothese 1: Von der Knorpelmatrix gehen permanent Signale an die Knorpelzelle, Chondrozyt zu bleiben. Bleiben diese Signale aus, wandeln sich Chondrozyten in Osteoblasten um oder sterben den programmierten Zelltod (Apoptose). Die Auslöser für diesen Prozess seien vermutlich vielfältig, so Pap. Nachgewiesen wurde bereits, dass es bei Stress zu einem Verlust an Transkriptionsfaktor im Knorpelgewebe kommt, der mit einem Verlust des „Status Knorpelzelle“ einhergeht. Der Verlust der phänotypischen Stabilität von artikulären Chondrozyten ist laut Pap ein zentrales Ereignis in der Osteoarthrit-Pathogenese der Arthrose.

Hypothese 2: Die Exprimierung des Transkriptionsfaktors wird über Chemokine gesteuert. Ebenfalls in Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die Freisetzung des Chemokins CXCL6 im gesunden Knorpel während der Arthroseentstehung verlorengeht. Es wird dadurch nach Angaben von Pap ein embryonales Programm initiiert, das eine enchondrale Ossifikation in Gang setzt. Bei jedem Arthrose-Patienten komme es zur Ablagerung von Hydroxylapatit in den Gelenken, ähnlich wie bei der Knochenbildung, die mit dem Schweregrad der Arthrose korreliere.

Hypothese 3: Im Rahmen dieses Umbauprogramms werden Knorpelzellen

empfindlich für Entzündungssignale, die bei Stress aktiv sind. Die Sensitivität für Zytokine wird gesteigert, der Gelenkumbau beschleunigt – „ein Teufelskreis“, so Pap. Dies erkläre, dass ein Arthroseprozess im Verlauf schwer zu stoppen sei.

Großen Anteil an den Umbauprozessen hat vermutlich auch das Oberflächenprotein Syndecan-4 auf Knorpelzellen: Es werde nur im entwickelnden Gelenk exprimiert und sei bei Arthrose-Patienten hochreguliert, erklärte Pap. Die Blockade der Syndecan-4-Ausschüttung könnte sich zu einer neuen Therapiestrategie bei Arthrose-Patienten entwickeln. „Mäuse ohne Syndecan-4 entwickeln keine Arthrose“, sagte Pap. Auch mit Antikörpern gegen Syndecan-4 wurden im Tierversuch bereits vielversprechende Ergebnisse erzielt.

QUELLE

- DGIM, Sitzung „Was ist neu in 2018?“, Mannheim, 14.04.2018, Prof. Dr. Thomas Pap, Münster: „Arthrose – noch immer ein Stiefkind der Forschung?“

Impressum



Herausgeber und Verlag

IWW Institut für Wissen in der Wirtschaft GmbH
Niederlassung: Aspastraße 24, 59394 Nordkirchen
Telefon: 02596 922-0, Telefax: 02596 922-99
Sitz: Max-Planck-Straße 7/9, 97082 Würzburg
E-Mail: info@rheumaguide.de

Redaktion

RAin, FAin StR Franziska David (Chefredakteurin),
Dipl.-Biologe Roland Fath (Schriftleiter),
Dr. Stephan Voß M.A. (Stv. Chefredakteur, verantwortlich)

Lieferung

Dieser Informationsdienst ist eine kostenlose Serviceleistung der

Hexal AG

Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen
Telefon: 08024 908-0, Telefax: 08024 908-1290
E-Mail: service@hexal.com

Hinweis

Alle Rechte am Inhalt liegen beim Verlag. Nachdruck und jede Form der Wiedergabe auch in anderen Medien sind selbst auszugswise nur nach schriftlicher Zustimmung des Verlags erlaubt. Der Inhalt dieses Informationsdienstes ist nach bestem Wissen und Kenntnisstand erstellt worden. Die Komplexität und der ständige Wandel der behandelten Themen machen es notwendig, Haftung und Gewähr auszuschließen. Der Nutzer ist nicht von seiner Verpflichtung entbunden, seine Therapieentscheidungen und Verordnungen in eigener Verantwortung zu treffen. Dieser Informationsdienst gibt nicht in jedem Fall die Meinung der Hexal AG wieder.