

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

Für Sie zusammengefasst

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2009; 16 (4), 206-208

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

**Erschaffen Sie sich Ihre
ertragreiche grüne Oase in
Ihrem Zuhause oder in Ihrer
Praxis**

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate,
Kräuter und auch Ihr Gemüse
ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller
Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz
ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Für Sie zusammengefasst

Dr. Claudia Machold

■ TNF-Blocker switching vs. Rituximab (MabThera®)

In den vergangenen Jahren haben verschiedene Biologika das therapeutische Spektrum zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) erweitert. Neben TNF- α -Blockern stehen Interleukin-Inhibitoren, selektive Kostimulationshemmer und B-Zell-Therapien zur Verfügung.

28–58 % aller Patienten unter Anti-TNF-Therapie erzielen einen nur insuffizienten Therapieeffekt. Zudem können Nebenwirkungen oder Resistenzentwicklungen mit kontinuierlichem Wirkungsverlust zu einem Therapieabbruch führen. Für die betreuenden Ärzte stellt sich nun die Frage, wie mit solchen Patienten weiter zu verfahren sei. Prinzipiell bestehen zwei Möglichkeiten: Wechsel des TNF-Blockers (der Rationale für einen Wechsel innerhalb dieser Substanzklasse liegen Unterschiede in den pharmakokinetischen Eigenschaften, der chemischen Struktur, der Stabilität und der Existenz medikamenten-neutralisierender Antikörper [AK] zugrunde), oder der Wechsel auf eine Therapie mit einem anderen Wirkmechanismus wie der Anti-CD20-B-Zell-Therapie Rituximab (RTX, MabThera®).

Für beide o. g. Möglichkeiten existieren placebokontrollierte Studien, die Effektivität gezeigt haben; für die klinische Praxis bedarf es jedoch eines Vergleiches zwischen diesen potenziellen Therapieansätzen nach TNF-Blocker-Versagen.

Finckh et al. [1] haben eine longitudinale Kohortenstudie mit dem Ziel initiiert, die Effizienz eines Switches zu einem anderen TNF-Blocker mit der einer Etablierung einer Anti-CD20-Therapie im Management von Patienten mit inadäquater Therapieantwort auf einen TNF-Blocker zu vergleichen. Die Studienpopulation wurde aus dem Swiss Quality Management Program for RA (SQCM-RA) rekrutiert, welches ca. 80 % aller Schweizer RA-Patienten unter TNF-Blocker-Therapie monitiert. Um möglichst umfassende Daten zu erhalten, wurden zudem noch alle rheumatologischen Abteilungen des Landes kontaktiert.

Neben inadäquatem Ansprechen auf mindestens eine Anti-TNF-Substanz und geplante Therapiewechsel musste ein Baseline-DAS28 zum Zeitpunkt der Medikationsumstellung vorhanden sein, sowie zumindest ein Follow-up-Besuch innerhalb des ersten Behandlungsjahres. Ausschlusskriterien waren Wechsel der Medikation wegen persönlicher Vorlieben und RTX-Therapie wegen lymphatischer Erkrankungen. Primärer Endpunkt war die Entwicklung der Krankheitsaktivität, bestimmt durch Veränderungen des DAS28. Als sekundäre Endpunkte waren die Einzelkomponenten des DAS28 (Anzahl der schmerzhaften sowie Anzahl der geschwollenen Gelenke, CRP, BSG) und Nebenwirkungen definiert.

116 Patienten wurden eingeschlossen, von denen 50 Personen RTX und 66 einen alternativen TNF-Blocker erhielten (49 % wurden mit Adalimumab behandelt, 27 % erhielten Etanercept und 24 % Infliximab).

Insgesamt entwickelte sich der DAS28 unter RTX-Therapie günstiger als unter einem alternativen TNF-Blocker: Nach 6 Monaten betrug die Änderung im DAS28 $-1,61$ vs. $-0,98$; $p = 0,01$. Dieser Trend bestätigte sich auch in den sekundären Endpunkten: Die Anzahl der schmerzenden Gelenke und die BSG sanken in der RTX-Gruppe signifikant stärker als in der TNF-Gruppe. Auch die Anzahl der geschwollenen Gelenke sank deutlicher unter der RTX-Therapie, der Unterschied zwischen beiden Gruppen erreichte aber keine statistische Signifikanz.

Dieser Effekt zeigte sich unabhängig von der Anzahl der vorangegangenen Anti-TNF-Therapieversuche, der Art des TNF-Switches oder der konkomitanten Therapie mit NSAR u/o MTX.

Was die Verträglichkeit betrifft, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen: Patienten der TNF-Blocker-Gruppe berichteten häufiger über dermatologische Reaktionen (meist an der Einstichstelle), die der RTX-Gruppe hatten eher milde bis mäßige allergische Reaktionen.

Die Ergebnisse der Schweizer Studie werden durch zwei weitere Arbeiten bestätigt: Gomez-Reino et al. [2] veröffentlichten Daten des ersten Follow-up von 226 Patienten einer laufenden dreijährigen Beobachtungsstudie in Spanien. Dabei zeigten die mit Rituximab behandelten Patienten gegenüber der Behandlungsgruppe mit einem alternativen TNF-Blocker eine signifikant deutlichere Verbesserung im DAS28 ($-1,54$ vs. $-0,87$; $p = 0,002$). Außerdem hatte ein signifikant höherer Anteil der RTX-Patienten eine Abnahme des DAS28 um mehr als 1,2 Punkte (57,6 % vs. 37,9 %, $p = 0,012$). Selbst bei mit nur einem TNF-Inhibitor vorbehandelten Rituximab-Patienten wurde eine signifikant größere Verbesserung des DAS28 als mit einem weiteren, alternativen TNF-Blocker festgestellt ($p = 0,008$).

Darüber hinaus scheint Rituximab auch schneller zu Therapieerfolgen zu führen, wie eine Studie an einer rheumatologischen Abteilung in Großbritannien [3] zeigt: Von 75 Patienten mit unzureichendem Therapieerfolg unter einem TNF-Blocker erhielten 51 einen Zyklus der Anti-CD20 Therapie, 24 switchten zu einem anderen TNF-Inhibitor. Bezüglich Krankheitsdauer und -aktivität gab es keine Unterschiede zur Baseline. Nach bereits drei Monaten sank der DAS28 der RTX-Gruppe stärker als der der Anti-TNF-Gruppe: $-3,16$ vs. $-1,5$. Damit stellt sich Rituximab hier auch als das kosteneffizientere Medikament dar.

Wie bereits oben angesprochen, sind die Gründe für einen Abbruch der Therapie mit TNF- α -Blockern mannigfaltig. Finckh et al. [4] analysierten aus diesem Grund verschiedene Subgruppen von Patienten. Es wurden vorab vier mögliche effektmodifizierende Kriterien ausgesucht: die Gründe für den Therapiewechsel, die Anzahl der vorangegangenen Therapieversuche mit verschiedenen TNF-Blockern, die Art und Weise des Switches zwischen den Anti-TNF-Substanzen (mono-

klonaler AK zu anderem monoklonalen AK oder zu löslichem TNF-Rezeptor) und die eventuell konkomitante Therapie mit konventionellen antirheumatischen Medikamenten. War der Grund für einen Therapiewechsel Ineffektivität auf einen TNF-Inhibitor, zeigte Rituximab einen signifikanten Benefit gegenüber Anti-TNF (DAS28 $-1,34$ vs. $-0,93$ nach 6 Monaten; $p = 0,03$; 61 % der RTX-Patienten erfuhren eine Verbesserung um mehr als 1,2 Punkte), wohingegen die Abnahme der Krankheitsaktivität unter beiden Substanzklassen ähnlich war, wenn aus anderen Motiven wie Unverträglichkeit gewechselt wurde. (Wobei zu bemerken ist, dass die gesamte Verbesserung in dieser Subgruppe kleiner war, weil Patienten zum Zeitpunkt des Wechsels nicht notwendigerweise einen Krankheitsschub erlitten hatten und daher schon zur Baseline mit einem durchschnittlich geringeren DAS28 starteten).

Zusammengefasst stellt ein Biologikum mit einem anderen Wirkmechanismus – wie Rituximab – eine wirksame therapeutische Alternative für Patienten dar, die auf Anti-TNF-Therapie nicht oder nur unzureichend angesprochen haben, und sollte möglichst früh in der Behandlungskaskade angedacht werden.

Literatur:

1. Finckh A et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1417–23.
2. Gomez-Reino JJ et al. Poster FRI0257. EULAR 2009, Copenhagen, Denmark.
3. Venkatachalam S et al. Vortrag SAT0114. EULAR 2009, Copenhagen, Denmark.
4. Finckh A et al. Which subgroup of rheumatoid arthritis patients benefits from switching to rituximab versus alternative anti-TNF agents after previous failure to anti-TNF agent? *Ann Rheum Dis* 2009 [Epub ahead of print].

Femoral Bone Strength and Its Relation to Cortical and Trabecular Changes After Treatment with PTH, Alendronate, and Their Combination as Assessed by Finite Element Analysis of Quantitative CT-Scans

Keaveny TM et al. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1974–82.

Einleitung

Die PaTH- (PTH und Alendronat-) Studie, eine multizentrische randomisierte doppelblinde Studie, verglich die Wirkungen von Parathormon (PTH 1-84) und/oder Alendronat bei 238 postmenopausalen osteoporotischen Frauen mit niedriger Knochenmineraldichte (KMD). Im ersten Jahr erhielten die Patientinnen entweder Parathormon (PTH), Alendronat (ALN) oder eine Kombination von beiden (CMB). Im zweiten Jahr erhielten Patientinnen, die während des ersten Jahres nur PTH erhalten hatten, entweder Placebo (PLB) oder ALN. Frauen, die bereits ALN und PTH zusammen oder Alendronat alleine erhalten hatten, erhielten im zweiten Jahr ALN. Zusätzlich wurde Kalzium und Vitamin D verabreicht.

Die Finite-Elemente-Methode, eine etablierte Methode zur Analyse komplexer Strukturen, wurde bei quantitativen Computertomographie- (QCT-) Scans der Hüfte von 162 Patientinnen durchgeführt, um Änderungen der Knochenstärke des Femurs im Zusammenhang mit den angeführten Behandlungen und die relative Bedeutung der Änderungen der kortikalen und trabekulären Anteile sowie der Femurgeometrie hinsichtlich solcher Knochenstärkeänderungen feststellen zu können. Die Bestimmung der trabekulären und kortikalen Knochenanteile erfolgte in den QCT-Scans anhand ihrer Dichtewerte (trabekulärer Knochen: Dichte < 1,0 g/cm³; kortikaler Knochen: Dichte > 1,0 g/m³). Um Knochenstärkeänderungen, die nur aufgrund der Änderung der Knochengeometrie auftraten, feststellen zu können, wurde in einem Modell ein Material einheitlicher Dichte angenommen.

Die Femurstärke wurde für einen Sturz auf einem Gehsteig mittels nichtlinearer Finite-Elemente-Methode in standardisierter Form simuliert (Diaphyse in einem 10° Winkel im Verhältnis zum Boden und 15° Innenrotation). Dies entspricht in etwa einem heftigen, ungeschützten seitlichen Sturz auf die Hüfte, welcher bekanntermaßen mit einem hohen Frakturrisiko einhergeht.

Ergebnisse

Nach dem ersten Jahr waren signifikante prozentuelle Änderungen der Knochenstärke gegenüber der Baseline beim PTH-Arm (mean 2,08 %, $p < 0,05$) und dem ALN-Arm (mean 3,60 %, $p < 0,01$) zu beobachten. Nach dem zweiten Jahr waren signifikante Änderungen bei der PTH/ALN-Behandlung (mean 7,74 %, $p < 0,0001$), der CMB/ALN-Behandlung (mean 4,18 %, $p < 0,05$) und der ALN/ALN-Behandlung (mean 4,83 %, $p < 0,01$), aber nicht bei der PTH/PLB-Behandlung (mean 1,17 %, $p = 0,51$) zu sehen (Abb. 1). Die Knochenstärkezunahme war, unabhängig vom Behandlungsarm, primär auf die Änderungen in der trabekulären Dichte zurückzuführen, aber auch die Änderungen in der kortikalen Dichte und Masse spielten eine Rolle, wobei der Grad der Änderung von der Behandlung abhängig war.

Bei der PTH-Behandlung im ersten Jahr und der ALN/ALN-Behandlung zeigten sich signifikante positive und negative Stärkeeffekte im Zusammenhang mit einer Änderung in der Knochengeometrie. Die durchschnittlichen Änderungen in der Stärke stimmten bei den Behandlungsarmen, außer beim PTH-Arm im ersten Jahr, in etwa mit der Knochenmineraldichte (KMD), welche mit Hilfe der Dualenergie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) gemessen wurde, überein. Der Zusammenhang zwischen den Änderungen in der Femurknochenstärke und jenen der KMD war schwach ($r^2 = 0,14$).

Conclusio

Die Ergebnisse zeigen, dass die Änderungen in der Femurstärke bei den verschiedenen Behandlungen hauptsächlich auf trabekuläre Veränderungen zurückzuführen sind. Die Änderungen beim kortikalen Knochen und der Knochengeometrie tragen ebenfalls zu Änderungen der Knochenstärke bei, das Ausmaß dieser Änderungen ist aber behandlungsabhängig.

Der große Unterschied der Knochenstärken zwischen der PTH-PLB-Gruppe und der PTH-ALN-Gruppe nach dem zweiten Behandlungsjahr zeigt die Wichtigkeit, eine antiresorptive Anschluss-therapie nach der PTH-Behandlung durchzuführen.

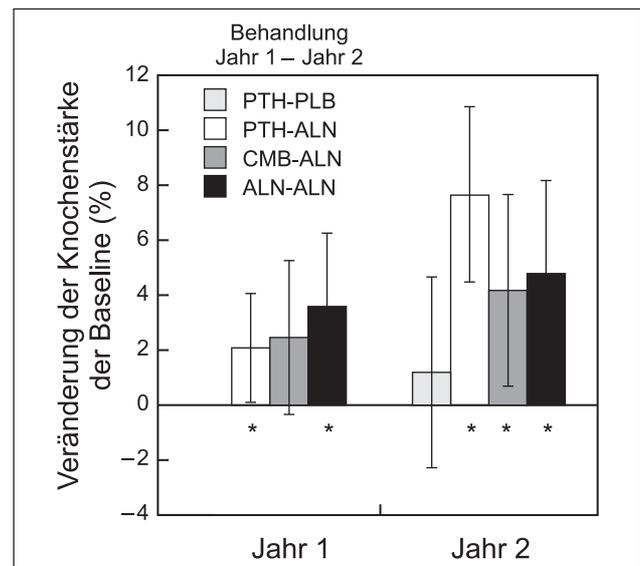


Abbildung 1: Durchschnittliche prozentuelle Änderungen der Knochenstärke (± 95 % CI) im 1. und 2. Jahr gegenüber der Baseline der 4 Behandlungsgruppen. Für Jahr 1 werden die 2 PTH-Gruppen gepoolt dargestellt (weiß), und haben kombiniert ein geringeres Konfidenzintervall als die beiden anderen Gruppen wegen der höheren Anzahl an Patienten.

* Veränderung der Baseline war signifikant ($p < 0,05$).

Reproduced from *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1974–82, with permission of the American Society for Bone and Mineral Research.

Literatur:

- Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, et al. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 555.
- Cheng XG, Lowet G, Boonen S, et al. Assessment of the strength of proximal femur in vitro: Relationship to femoral bone mineral density and femoral geometry. *Bone* 1997; 20: 213.
- Cody DD, Gross GJ, Hou FJ, et al. Femoral strength is better predicted by finite element models than QCT and DXA. *J Biomech* 1999; 32: 1013.
- Greenspan SL, Myers ER, Maitland LA, et al. Fall severity and bone mineral density as risk factors for hip fracture in ambulatory elderly. *JAMA* 1994; 271: 128.

Zusammengefasst von Dr. Helmut Baminger

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)