

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

News-Screem Rheumatologie

Dejaco C, Duftner C

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskelettale Erkrankungen

2011; 18 (2), 89-91

Homepage:

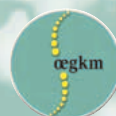
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**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



News-Screen Rheumatologie

C. Dejaco, C. Duftner

■ Indirect Comparisons of the Efficacy of Biological Antirheumatic Agents in Rheumatoid Arthritis in Patients with an Inadequate Response to Conventional Disease-Modifying Antirheumatic Drugs or to an Anti-Tumour Necrosis Factor Agent: A Meta-Analysis

Salliot C, et al. *Ann Rheum Dis* 2010; 70: 266–71.

Abstract

Background: The availability of increasing numbers of biological agents for the treatment of rheumatoid arthritis (RA) offers several therapeutic options. While all biologicals have proven effective in trials, very limited direct comparisons are available. The objective of the present work was to compare the efficacy of biologicals (anti-tumour necrosis factor (TNF) agents, rituximab, abatacept, tocilizumab) in patients with RA with active disease and (i) an inadequate response (IR) to methotrexate (IR-MTX), (ii) an IR to anti-TNF agents (IR-anti-TNFs) using indirect comparisons. **Methods:** Randomised clinical trials were identified examining the efficacy of a biological agent in RA at 6 months in patients with an IR-MTX or with an IR-anti-TNF. To compare the relative efficacy of biologicals, adjusted indirect comparison meta-analytic methods to estimate the ORs of achieving a 50 % improvement according to American College of Rheumatology Criteria (ACR50) response at 6 months were used. **Results:** A total of 18 published trials and 1 abstract were included in the analyses. In IR-MTX, anti-TNFs had the same probability of reaching an ACR50 compared to “non-anti-TNF biologicals” taken together (OR 1.30, 95 % CI 0.91–1.86). However, when compared to specific biological agents, anti-TNFs demonstrated a higher probability of reaching an ACR50 than abatacept (OR 1.52, 95 % CI 1.0–2.28), but not in comparison to rituximab and tocilizumab. In IR-anti-TNF, rituximab demonstrated a higher probability of achieving an ACR50 than tocilizumab (OR 2.61, 95 % CI 1.10–6.37), but no significant differences existed between rituximab, tocilizumab, abatacept and golimumab. **Conclusions:** In a meta-analysis of randomised clinical trials of patients with IR-MTX, anti-TNFs demonstrated a higher probability of achieving an ACR50 response than abatacept. In IR-anti-TNF, no difference was found between rituximab, tocilizumab, abatacept and golimumab.

Welches Biologikum wirkt am besten in der Behandlung der rheumatoiden Arthritis?

Zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis sind zurzeit 8 Biologika (5 TNF- α -Blocker: Infliximab, Adalimumab, Certolizumab, Golimumab und Etanercept; der B-Zell-depletierende Antikörper Rituximab, der Interleukin-6-Rezeptorantikörper Tocilizumab und Abatacept, ein Hemmer der T-Zell-Kostimulation) verfügbar. Für die klinische Praxis ist es wichtig zu wis-

sen, ob es Unterschiede in der Effektivität beziehungsweise im Nebenwirkungs-/Risikoprofil zwischen den einzelnen Substanzen gibt. Zur Beantwortung dieser Fragen wurden in der Vergangenheit mehrere Analysen von Patientenregistern veröffentlicht und Metaanalysen sowie systematische Reviews prospektiver Studien durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Arbeiten sind teils widersprüchlich, sodass bisher für keine Substanz eindeutige Vorteile gegenüber anderen Biologika nachgewiesen werden konnten.

Die hier präsentierte Arbeit ist eine weitere Metaanalyse randomisierter, klinischer Studien, die die Wirksamkeit (gemessen an einer 50 % Verbesserung der Krankheitsaktivität nach 6 Monaten) aller derzeit erhältlichen Biologika (mit Ausnahme von Anakinra) nach Versagen von Methotrexat (MTX) bzw. einer anti-TNF- α -Therapie miteinander vergleicht. Die Autoren berichten, dass die Substanzklasse der TNF- α -Inhibitoren bei Unwirksamkeit von MTX effektiver ist als andere Biologika (insbesondere Abatacept). Nach Versagen von TNF- α -Blockern zeigen sich keine relevanten Unterschiede zwischen Rituximab, Abatacept, Tocilizumab und Golimumab (zwar wird im Abstract eine bessere Wirkung von Rituximab gegenüber Tocilizumab angedeutet, im Ergebnisteil der Publikation wird dies aber nicht weiter ausgeführt), allerdings liegen diesbezüglich deutlich weniger Daten vor.

Interessanterweise war die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs unter TNF- α -Inhibitoren, Rituximab und Abatacept in einem 2009 veröffentlichten „Cochrane Review“ noch vergleichbar gewesen. Damals wurden jedoch die Daten der Golimumab- und Certolizumab-Studien nicht berücksichtigt. Die Daten aus den Untersuchungen zu Certolizumab hatten in der aktuellen Metaanalyse einen starken Einfluss auf das Gesamtergebn.

Limitationen der hier präsentierten Metaanalyse stellen die Heterogenität der ausgewerteten TNF- α -Studien mit unterschiedlichen Definitionen einer aktiven Erkrankung, welche zur Patientenrekrutierung angewendet wurden, sowie die unterschiedlichen Strategien zur Implementierung eines „Rescue“-Arms nach Therapieversagen dar. Ein weiterer Diskussionspunkt ist die Frage, ob es legitim ist, alle TNF- α -Blocker als Gesamtgruppe zu analysieren, zumal Unterschiede in Bezug auf Wirkmechanismus und aktuelle Sicherheitsdaten zwischen Etanercept und den anti-TNF- α -Antikörpern wahrscheinlich sind.

Ein prospektiver, kontrollierter direkter Vergleich der verschiedenen Biologika könnte einen besseren Aufschluss über Unterschiede in Wirksamkeit und Sicherheit von Biologika geben, während indirekte Gegenüberstellungen wie in der präsentierten Metaanalyse stets mit Vorsicht interpretiert werden sollten.

Fazit für die Praxis

Entsprechend den aktuellen EULAR-Empfehlungen zum Management der RA ist der Einsatz eines TNF- α -Inhibitors

als First-Line-Biologikum derzeit etabliert. Ob TNF- α -Inhibitoren aber auch wirksamer sind als andere Biologika, muss noch in direkten Vergleichsstudien geklärt werden.

■ Efficacy and Safety of Belimumab in Patients with Active Systemic Lupus Erythematosus: A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 3 Trial

Navarra SV, et al. *Lancet* 2011; 377: 721–31.

Abstract

Background: Systemic lupus erythematosus is a heterogeneous autoimmune disease that is associated with B-cell hyperactivity, autoantibodies, and increased concentrations of B-lymphocyte stimulator (BLyS). The efficacy and safety of the fully human monoclonal antibody belimumab (BLyS-specific inhibitor) was assessed in patients with active systemic lupus erythematosus. **Methods:** Patients (aged ≥ 18 years) who were seropositive with scores of at least 6 on the Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment-Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI) were enrolled in a multicentre phase 3 study, which was done in Latin America, Asia-Pacific, and eastern Europe. Patients were randomly assigned by use of a central interactive voice response system in a 1:1:1 ratio to belimumab 1 mg/kg or 10 mg/kg, or placebo by intravenous infusion in 1 h on days 0, 14, and 28, and then every 28 days until 48 weeks, with standard of care. Patients, investigators, study coordinators, and sponsors were masked to treatment assignment. Primary efficacy endpoint was improvement in the Systemic Lupus Erythematosus Responder Index (SRI) at week 52 [reduction ≥ 4 points in Selena-Sledai score; no new British Isles Lupus Assessment Group (BILAG) A organ domain score and no more than 1 new B organ domain score; and no worsening (< 0.3 increase) in Physician's Global Assessment [PGA] score] versus baseline. Method of analysis was by modified intention to treat. This trial is registered with ClinicalTrials.gov, number NCT00424476. **Findings:** 867 patients were randomly assigned to belimumab 1 mg/kg ($n = 289$) or 10 mg/kg ($n = 290$), or placebo ($n = 288$). 865 were treated and analysed in the belimumab (1 mg/kg, $n = 288$; 10 mg/kg, $n = 290$) and placebo groups ($n = 287$). Significantly higher SRI rates were noted with belimumab 1 mg/kg (148 [51 %], odds ratio 1.55 [95 % CI 1.10–2.19]; $p = 0.0129$) and 10 mg/kg (167 [58 %], 1.83 [1.30–2.59]; $p = 0.0006$) than with placebo (125 [44 %]) at week 52. More patients had their Selena-Sledai score reduced by at least 4 points during 52 weeks with belimumab 1 mg/kg (153 [53 %], 1.51 [1.07–2.14]; $p = 0.0189$) and 10 mg/kg (169 [58 %], 1.71 [1.21–2.41]; $p = 0.0024$) than with placebo (132 [46 %]). More patients given belimumab 1 mg/kg (226 [78 %], 1.38 [0.93–2.04]; $p = 0.1064$) and 10 mg/kg (236 [81 %], 1.62 [1.09–2.42]; $p = 0.0181$) had no new BILAG A or no more than 1 new B fl are than did those in the placebo group (210 [73 %]). No worsening in PGA score was noted in more patients with belimumab 1 mg/kg (227 [79 %], 1.68 [1.15–2.47]; $p = 0.0078$) and 10 mg/kg

(231 [80 %], 1.74 [1.18–2.55]; $p = 0.0048$) than with placebo (199 [69 %]). Rates of adverse events were similar in the groups given belimumab 1 mg/kg and 10 mg/kg, and placebo: serious infection was reported in 22 (8 %), 13 (4 %), and 17 (6 %) patients, respectively, and severe or serious hypersensitivity reactions on an infusion day were reported in two (< 1 %), two (< 1 %), and no patients, respectively. No malignant diseases were reported. **Interpretation:** Belimumab has the potential to be the first targeted biological treatment that is approved specifically for systemic lupus erythematosus, providing a new option for the management of this important prototypic autoimmune disease. **Funding:** Human Genome Sciences and GlaxoSmithKline.

Belimumab, ein neuer B-Zell-Inhibitor zur Behandlung des SLE

Die Depletion bzw. Modulation von B-Zellen ist beim Systemischen Lupus Erythematoses (SLE) ein attraktives Therapiekonzept, weil B-Zellen unter anderem durch Produktion von Autoantikörpern entscheidend an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt sind. Für Rituximab, einem B-Zell-depletierenden anti-CD20-Antikörper, konnte in bisherigen randomisierten Studien allerdings keine Wirksamkeit beim SLE nachgewiesen werden.

In der hier präsentierten Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie wurde die Effektivität von Belimumab, einem monoklonalen Antikörper gegen den B-Zell-Überlebensfaktor B-Lymphocyte-Stimulator (BLyS), in der Behandlung des SLE überprüft. Gegenüber einer früher veröffentlichten Phase-II-Studie, bei der Belimumab beim SLE unwirksam zu sein schien, wurden einige entscheidende Modifikationen im Studiendesign vorgenommen: Unter anderem wurden (1) nur Patienten mit positiven ANA und/oder anti-Doppelstrang DNA-Antikörpern eingeschlossen, und (2) primärer Outcome-Parameter war ein Therapieansprechen gemessen am „Systemic Lupus Erythematosus Responder Index“ (SRI), einer Kombination aus Besserung des Selena-Sledai-Score, keiner signifikanten Verschlechterung des „British Isles Lupus Assessment Group“ (BILAG) und keiner Verschlechterung der Einschätzung der globalen Krankheitsaktivität durch den Patienten.

Im primären und in den meisten (zum Teil recht komplex konstruierten) sekundären Outcome-Parametern konnte durch die Gabe von Belimumab (vor allem in der Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht) eine Verbesserung erzielt werden. Dabei wurde auch die Zahl der Patienten, die ihre Kortikosteroiddosis unter die Cushing-Schwelle reduzieren konnten, erhöht.

Anzumerken ist aber, dass der absolute Effekt von Belimumab auf die meisten Outcome-Parameter (wenngleich statistisch signifikant) eher moderat war. Für ein Ansprechen nach dem SRI beispielsweise betrug die „number needed to treat“ 7. Zudem ist nicht geklärt, ob alle Manifestationen des SLE gleich gut auf Belimumab ansprechen und ob die Substanz besser zur Remissionserhaltung oder zur Behandlung der aktiven Erkrankung eingesetzt werden sollte. Patienten mit schwerer Glomerulonephritis und/oder ZNS-Manifestation wurden aus der Studie ausgeschlossen, sodass die Wirksamkeit bei diesen Manifestationen ebenfalls nicht geklärt ist.

Fazit für die Praxis

Belimumab scheint beim SLE moderat wirksam zu sein. Weitere Studien sind nun notwendig, um Belimumab beim SLE optimal einsetzen zu können.

■ Treatment of Active Ankylosing Spondylitis with Abatacept: An Open-Label, 24-Week Pilot Study

Song I-H, et al. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1108–10.

Abstract

Objective: To prospectively explore the short-term efficacy and safety of abatacept in patients with ankylosing spondylitis (AS). **Methods:** In this prospective open-label pilot study, abatacept (10 mg/kg) was administered intravenously on days 1, 15, 29 and every 28 days thereafter up to week 24 in 15 tumour necrosis factor α (TNF α)-inhibitor naive patients (group 1) and 15 patients with inadequate response to TNF- α inhibitors (group 2) with active AS. The primary end point was the proportion of patients with 40 % improvement according to the Assessment of SpondyloArthritis International Society Criteria (ASAS40) in both groups at week 24. **Results:** At week 24, ASAS40 was reached by 13 % of group 1 and 0 % of group 2; 20 % improvement (ASAS20) was reached by 27 % and 20 %, respectively. There was no significant change of Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index Score, patient global assessment or C reactive protein. Overall, abatacept was well tolerated. **Conclusions:** In this pilot open-label AS study a major response was not observed.

Geringe Wirksamkeit von Abatacept bei der Ankylosierenden Spondylitis

Zur Behandlung der axialen Manifestationen der ankylosierenden Spondylitis (AS) werden nicht-steroidale Antirheumatika (NSAIDs) und Tumornekrose-Faktor (TNF-) α -Inhibitoren eingesetzt. Biologika mit alternativen Wirkmechanismen, wie sie bei der rheumatoiden Arthritis angewendet werden, sind bei der AS derzeit nicht etabliert. In einer kürzlich veröffentlichten offenen Studie zur Prüfung der Wirksamkeit von Rituximab bei der AS beispielsweise zeigte sich zwar bei TNF- α -Blocker naiven Patienten eine moderate Wirksamkeit, nicht aber bei Patienten mit anti-TNF- α -Therapieversagen.

In der hier präsentierten offenen Studie wurde Abatacept bei je 15 Patienten verabreicht, die entweder noch keinen TNF- α -Blocker erhalten oder auf einen TNF- α -Inhibitor nicht angesprochen hatten. Die Häufigkeit eines Therapieerfolgs war dabei in beiden Gruppen nicht höher, als dies für eine Placebobehandlung zu erwarten ist. Auch periphere Manifestationen wie Arthritis und Enthesitis besserten sich unter Abatacept nicht. Allerdings waren vor Therapiebeginn durchschnittlich nur 0,4 (bei TNF- α -Blocker naiven Patienten) bzw. 0,7 (bei anti-TNF- α -Versagern) periphere Gelenke und 0,8 bzw. 2,9 Enthesen pro Patient entzündet. Ob Abatacept bei der peripheren Spondyloarthritis (SpA) effektiv ist oder nicht, kann aus diesen Daten deshalb nicht mit Sicherheit abgeleitet werden.

Ein Schwachpunkt dieser Studie ist der hauptsächliche Einsatz von Abatacept bei Patienten mit langjähriger Erkrankungsdauer. Aus früheren Studien ist bekannt, dass T-Zellen vor allem für die Pathogenese der frühen aktiven Sakroileitis eine Rolle spielen. Es kann deshalb nicht ausgeschlossen werden, dass Abatacept in früheren Phasen deutlich besser wirkt als bei lang etablierter Erkrankung. Zudem sollte bedacht werden, dass bei der AS T-Zellen vorkommen, die unabhängig vom CD28-Pathway (der durch Abatacept gehemmt wird) aktiviert werden.

Fazit für die Praxis

Die Anwendung von Abatacept war in dieser offenen Studie bei der AS nicht besser wirksam als der erwartete Placeboresponse. Ob die Substanz bei der frühen oder peripheren SpA effektiver ist, muss erst noch geklärt werden.

Korrespondenzadressen:

PD Dr. Christian Dejaco
Abteilung für Rheumatologie
Medizinische Universität Graz
A-8010 Graz
Auenbruggerplatz 15
E-Mail: christian.dejaco@gmx.net

Dr. Christina Duftner
Abteilung für Innere Medizin
A. ö. Krankenhaus Kufstein,
A-6330 Kufstein, Endach 27
E-Mail: christina.duftner@gmx.at

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](#)