



UNIVERSITÄT
REGENSBURG

KLINIKUM



KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I

ACR 2007

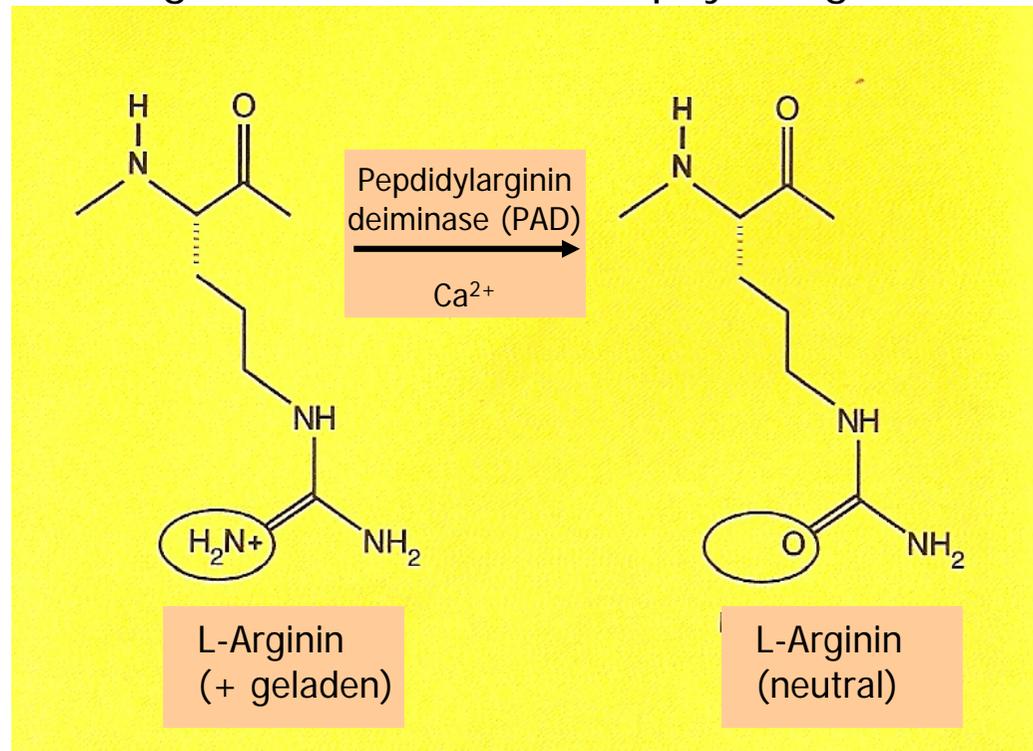
Up-Date Rheumatoide Arthritis

Peter Härle

Anti-CCP Antikörper

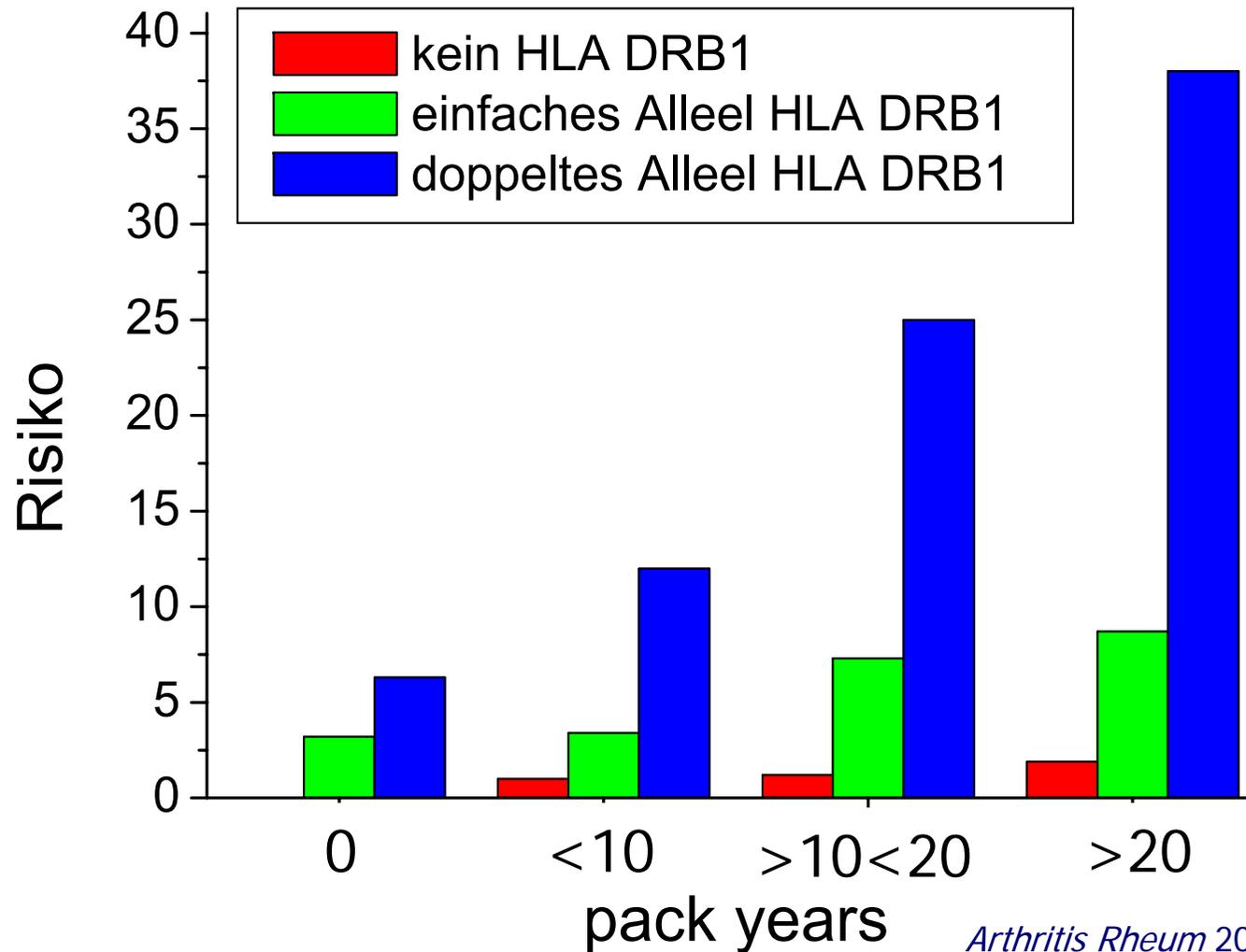
Neues über die anti-cyclisch citrullinierten Peptid Antikörper

Die Citrullierung von Proteinen ist ein physiologischer Prozess.

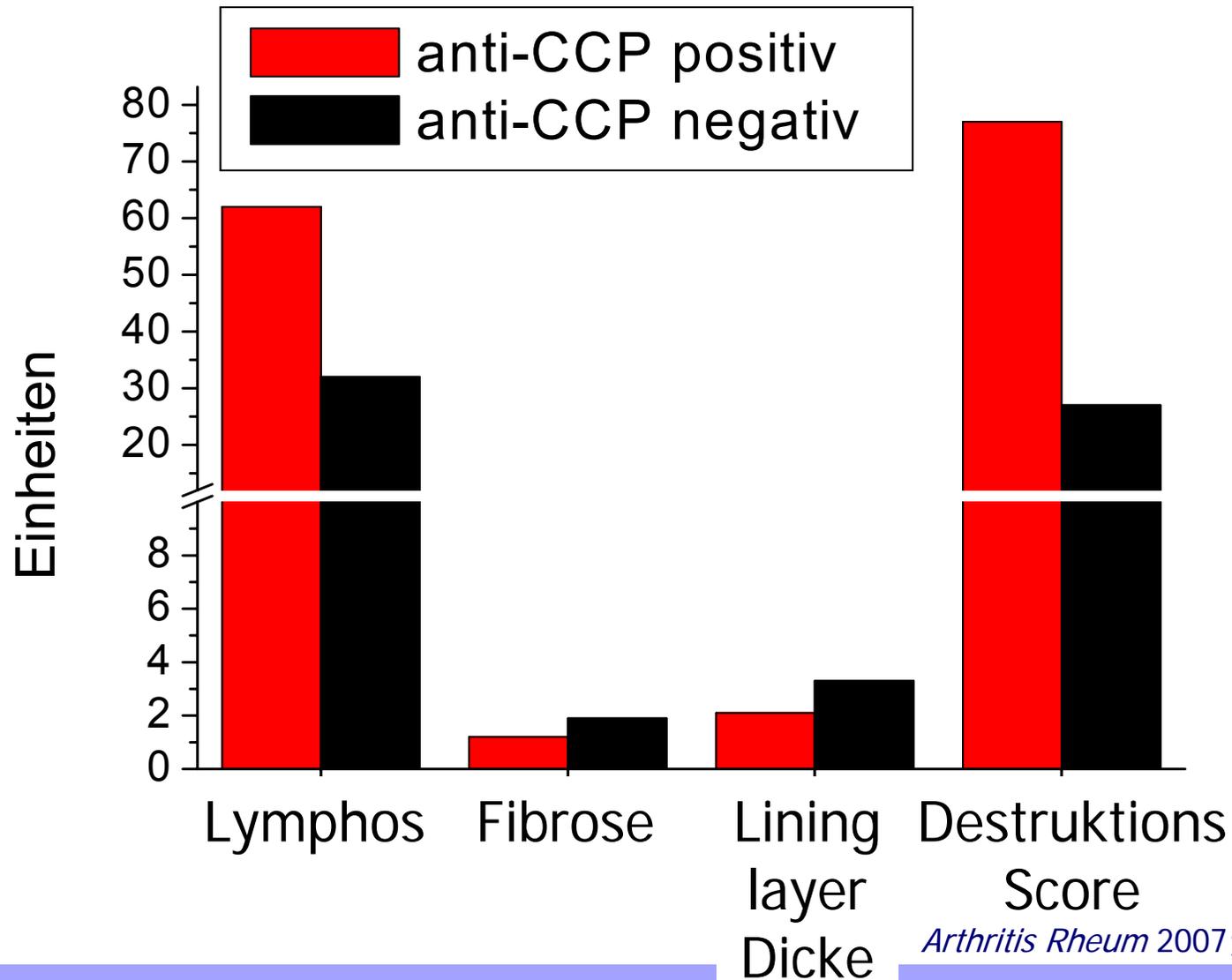


Fillagrin (Differenzierung von Keratinozyten)
Vimentin (Zytoskelettprotein)
Fibrinogen
Enolase

Interaktion zwischen Genotyp und Nikotindosis bei anti-CCP positiver RA



Zwei unterschiedliche RA-Typen - anti-CCP+ und anti-CCP- Synovitis



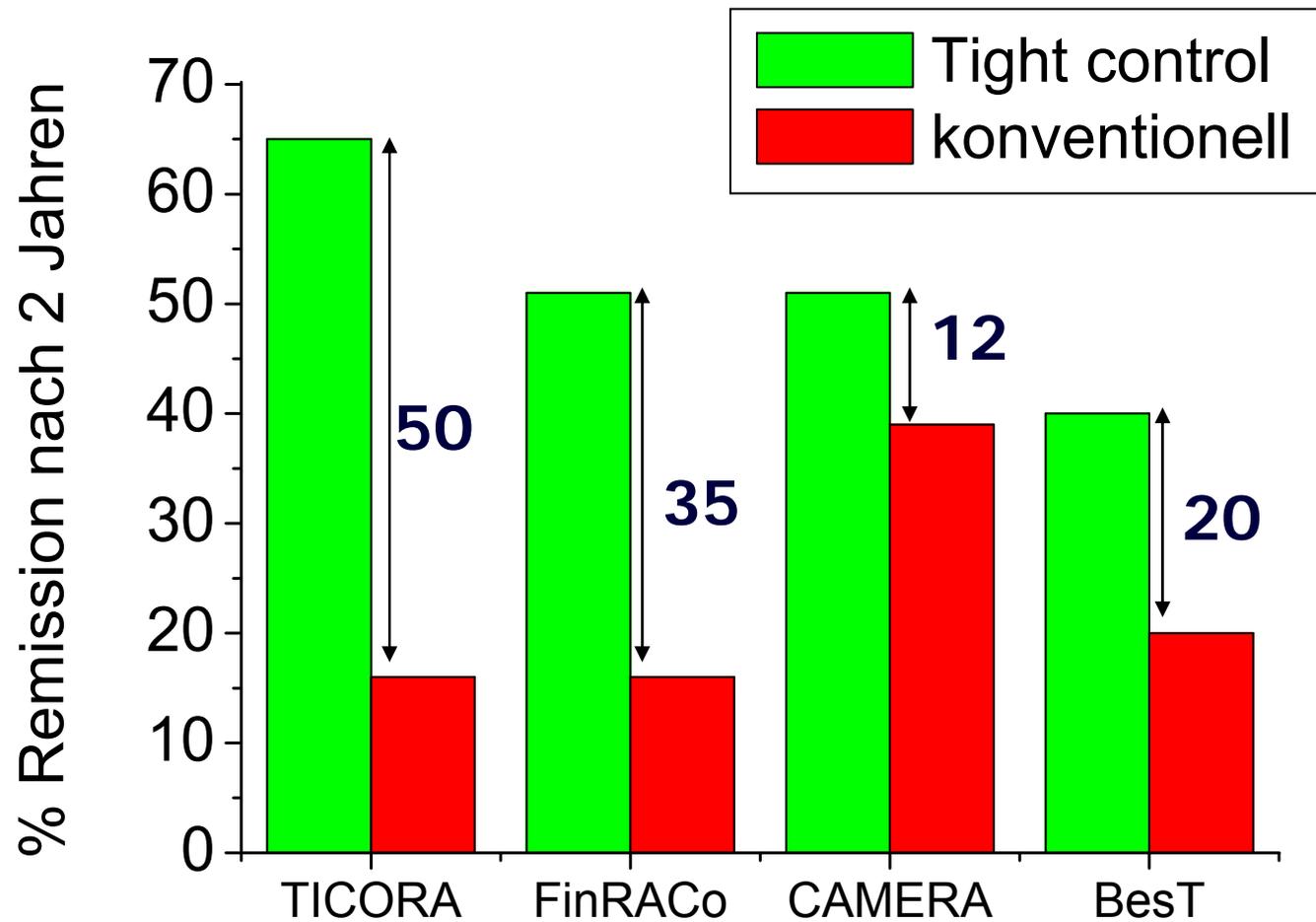
Arthritis Rheum 2007; 56 (Suppl):390

„Tight Control“

Remission

Prognose

Tight-control als Prinzip der effektiven Therapie

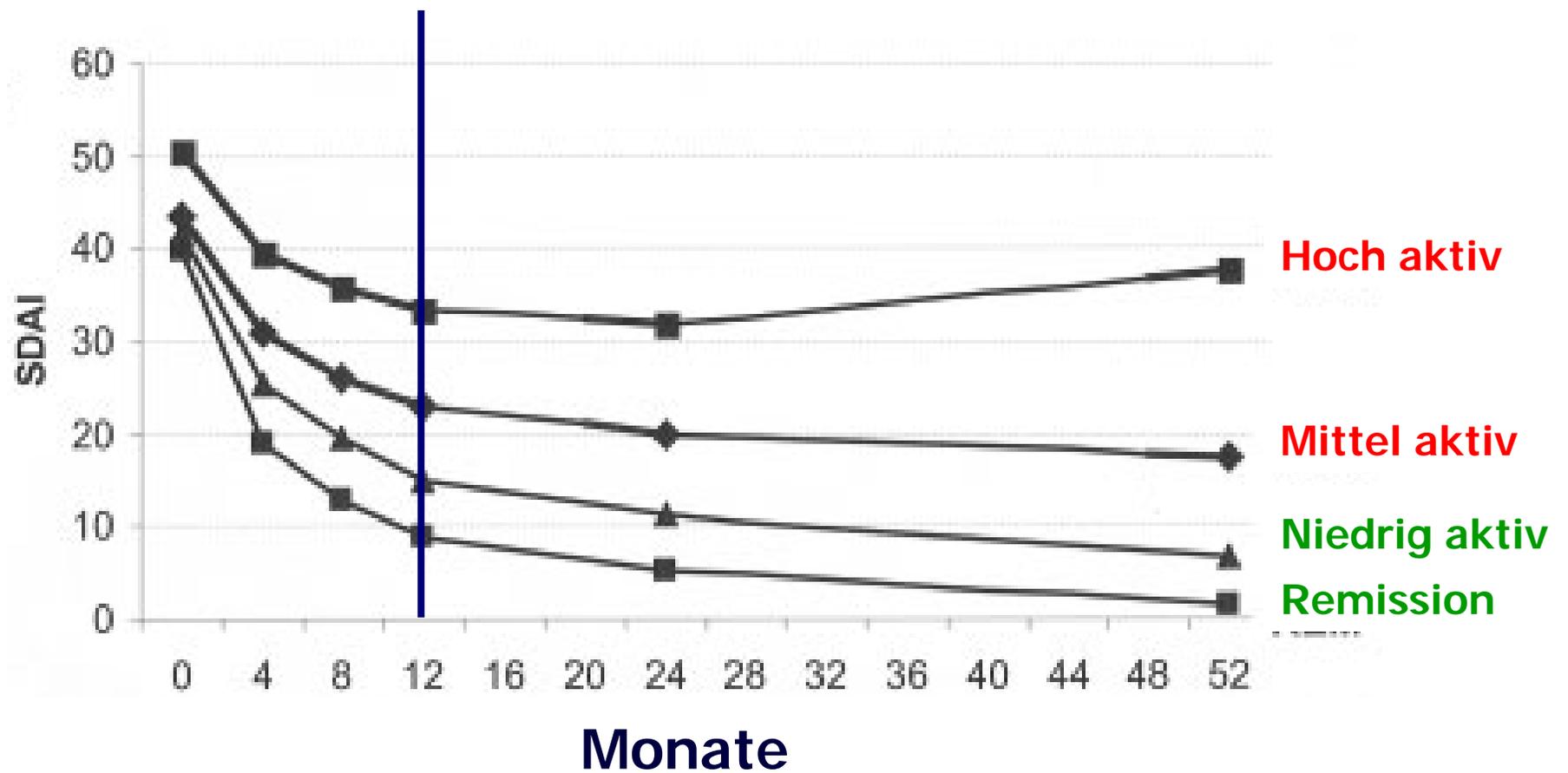


Visiten-Intervall:

1 Monat

3 Monate

Remission innerhalb von 3 Monaten ist ein Prediktor für das Langzeitergebnis



Arthritis Rheum 2007; 56 (Suppl):355
 Aletaha A&R 2007

Das MRI-Knochenödem ist der stärkste Prediktor für einen progredient-erosiven Verlauf bei der frühen RA

Multiple regression analysis before and after stepwise backward selection

All explanatory variables in model	Coefficient	Confidence interval	P value
DAS28	-0.60	-1.48-0.28	0.19
TSS	0.026	-0.15-0.21	0.78
MRI bone oedema score	0.63	0.37-0.89	<0.00001
MRI synovitis score	0.17	-0.10-0.45	0.22
MRI erosion score	0.30	-0.28-0.87	0.32
Anti-CCP	1.93	-1.12-4.99	0.22
IgM RF	-0.38	-3.60-2.85	0,82
Age	0.02	-0.83-0.86	0.69
Gender	-0.75	-3.15-1.65	0.54
Treatment arm	-0.84	-2.80-1.12	0.40
Cumulated steroid	<0.01	-0.37-0.39	0.96

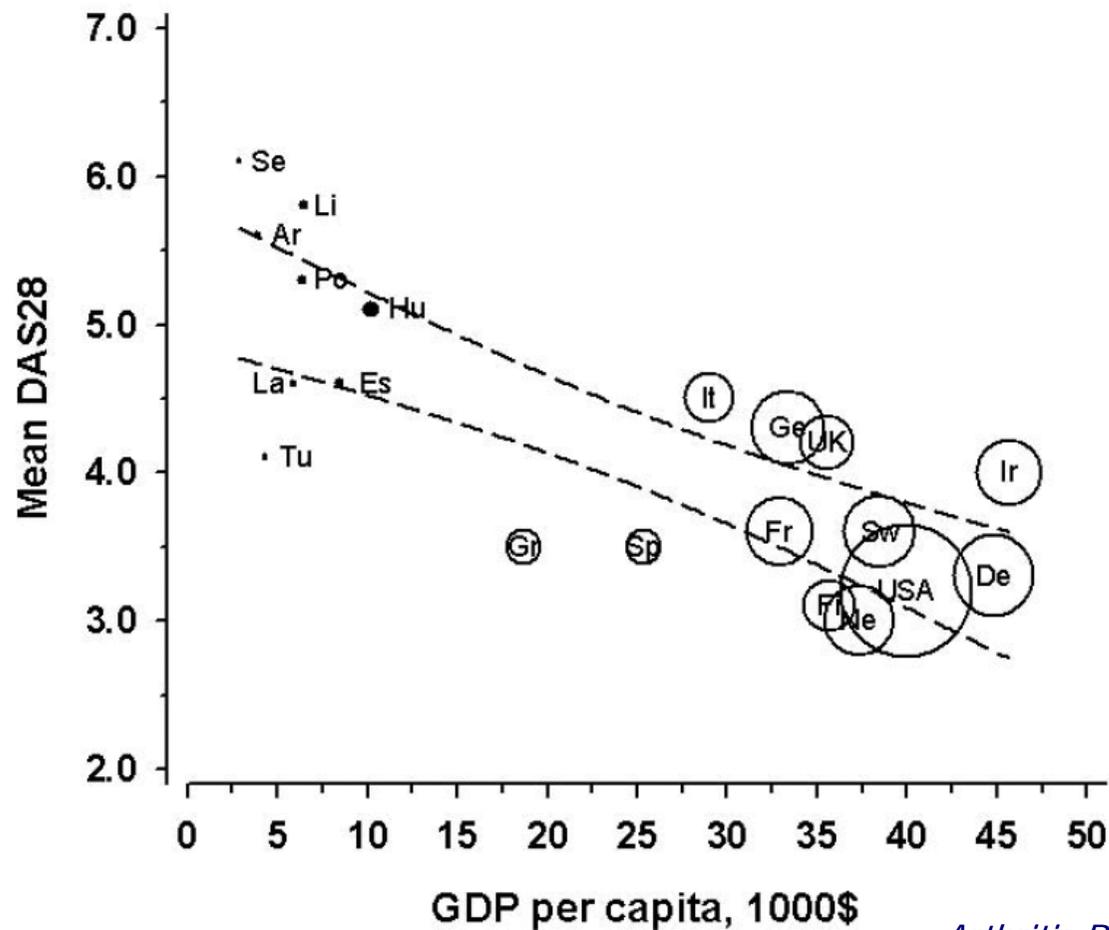
Prediktoren für eine Remission – 4 Jahresdaten der Best-Studie

<i>Baseline Prediktoren für Meds freie Remission</i>	<i>Odds ratio</i>	<i>95% Konfidenz Interval</i>
Männl. Geschlecht	2,311	1,271 - 4,203
Lange Symptombdauer	0,985	0,974 - 0,997
Hoher VAS Schmerz	0,983	0,969 - 0,996
Hoher DAS28	0,588	0,395 - 0,876
Anti-CCP positiv	0,280	0,152 - 0,516
<i>Prediktoren für DMARD Wiederbeginn</i>		
Lange Symptombdauer	1,026	1,007 - 1,045
Hoher DAS28	1,771	0,937 - 3,349

Pharmakoökonomie

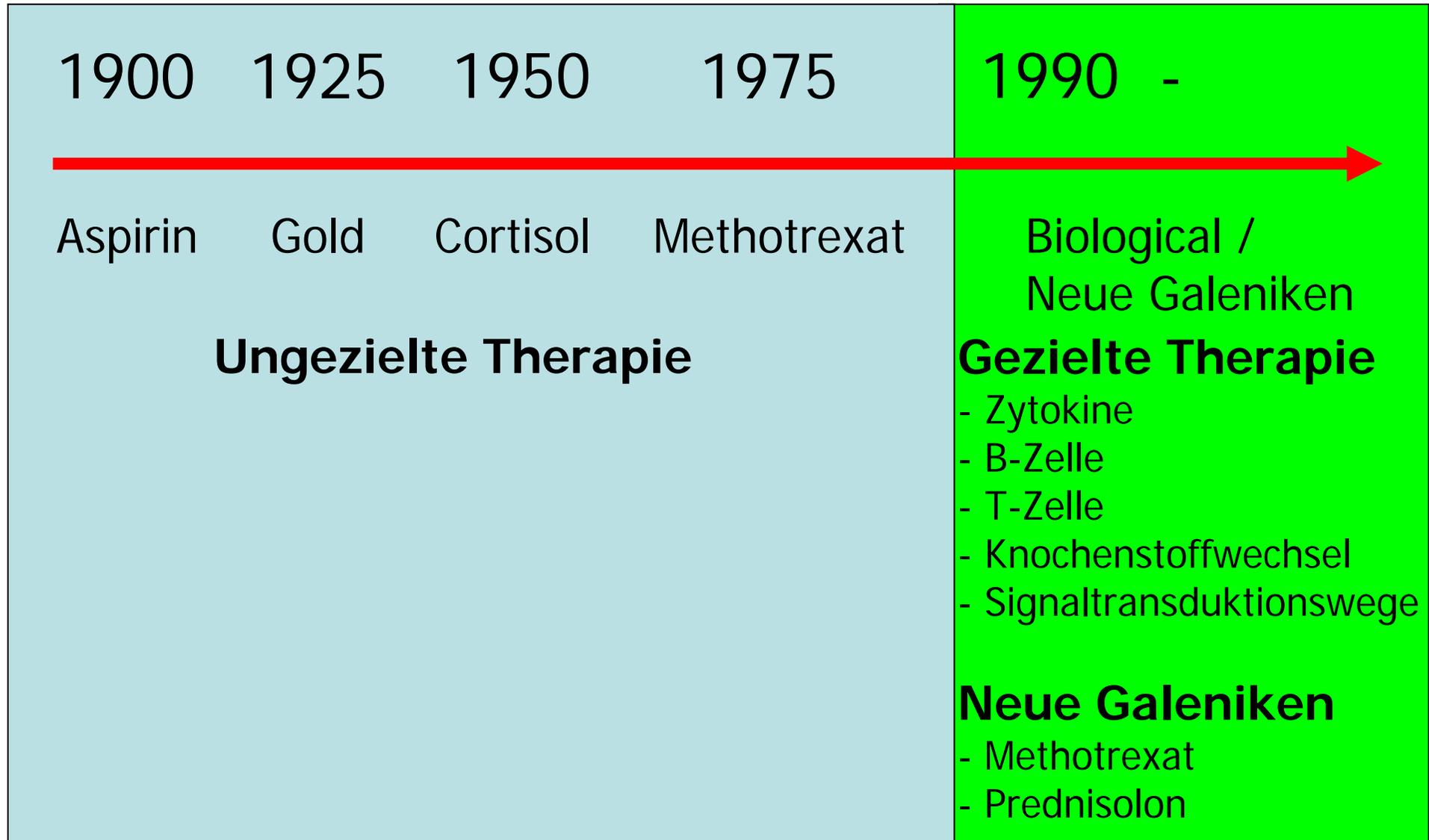
Pharmakoökonomie

„Je höher das Brutto-Inlandsprodukt, desto geringer der DAS28“

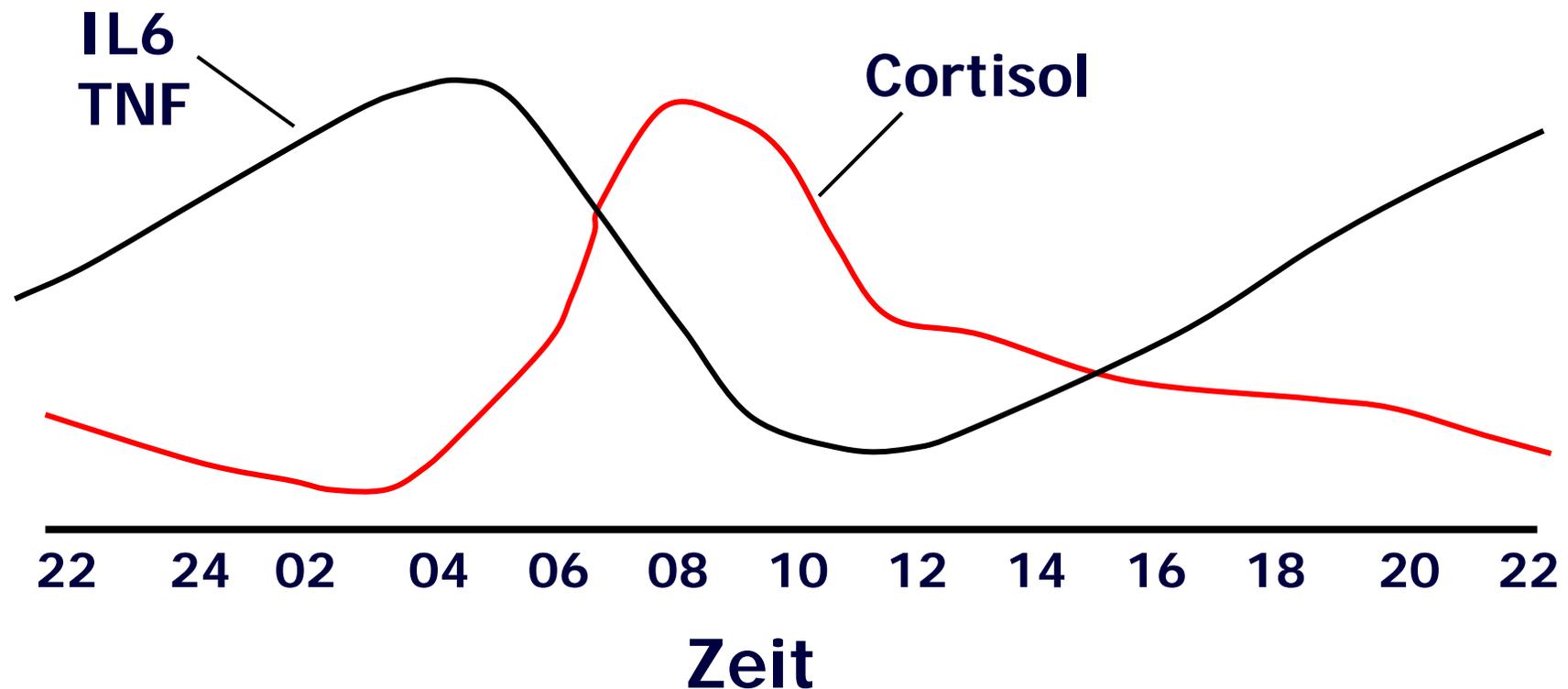


Therapie

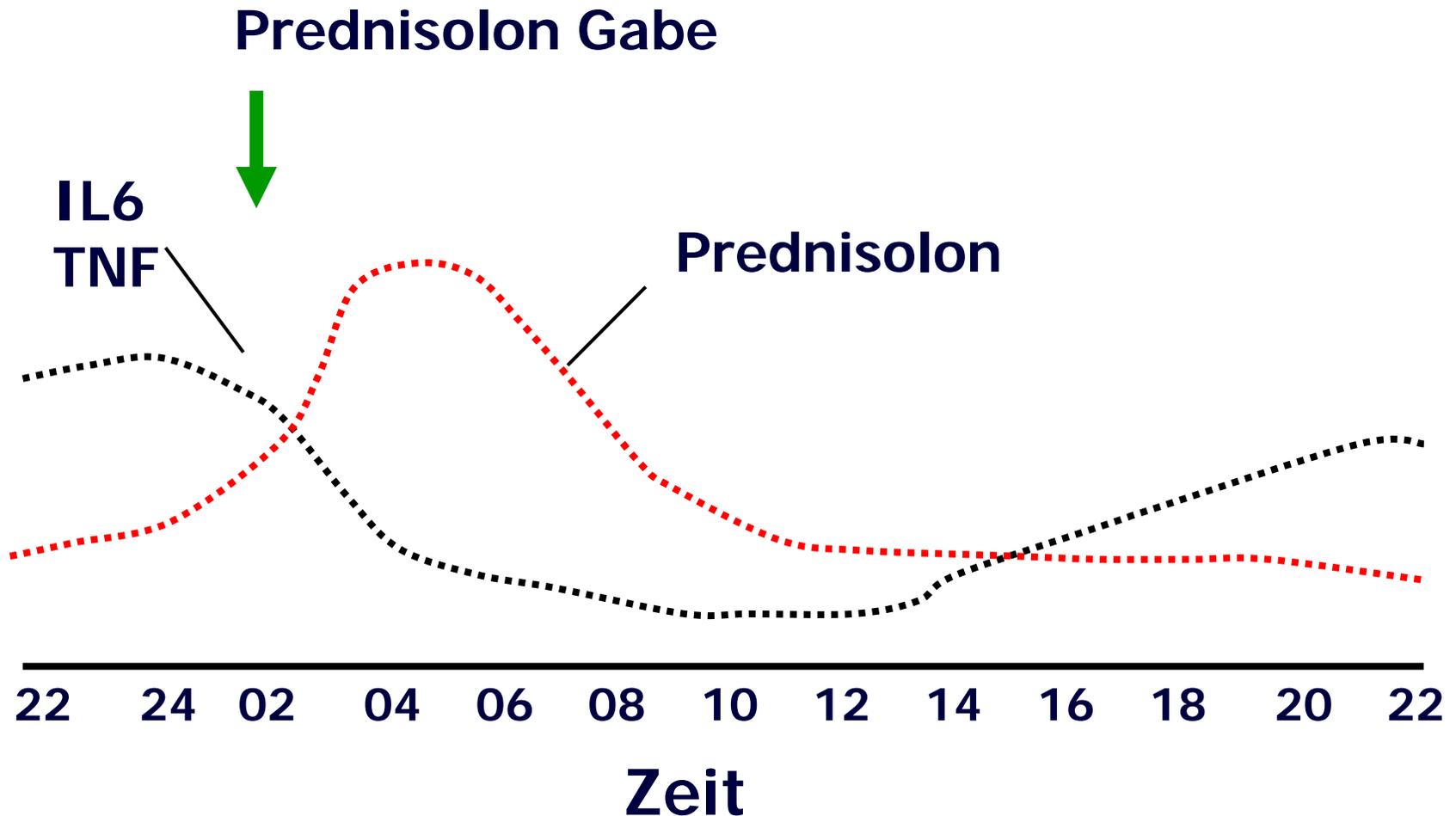
Entwicklung der Therapieoptionen bei RA



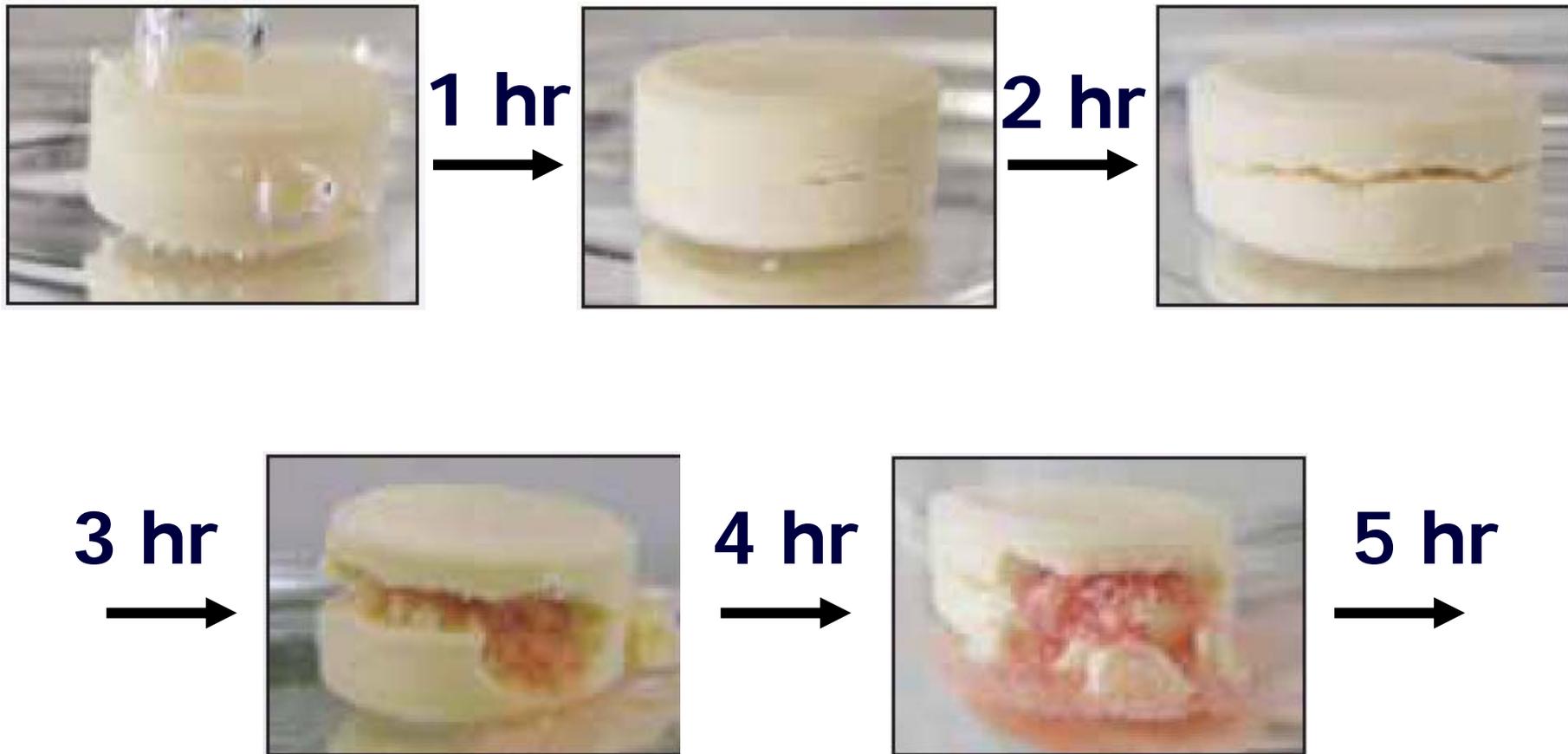
Entzündungsmediatoren und Cortisol verhalten sich anti-zyklisch



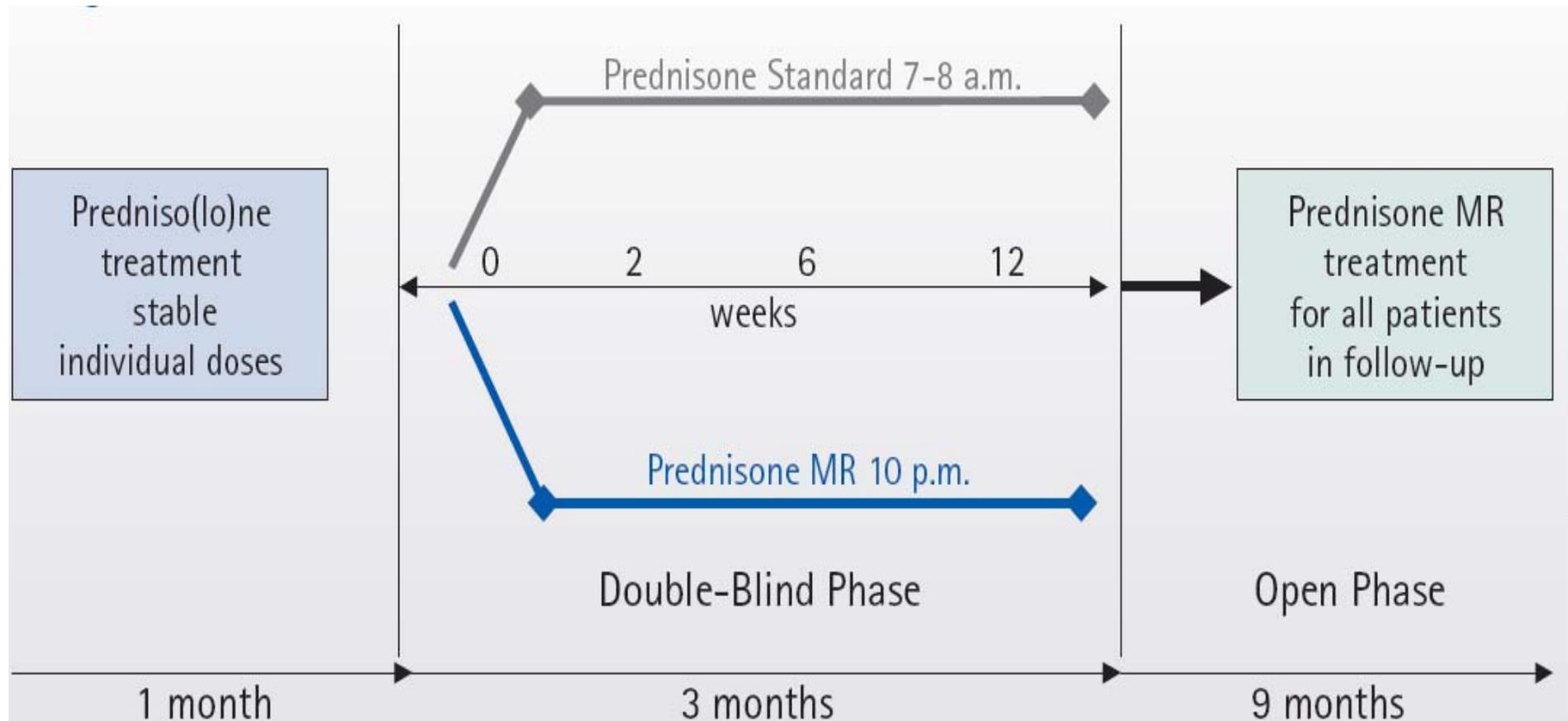
Die nächtliche Gabe von Prednisolon verhindert den morgendlichen Zytokinanstieg



Modified-Release (MR) Prednisolon

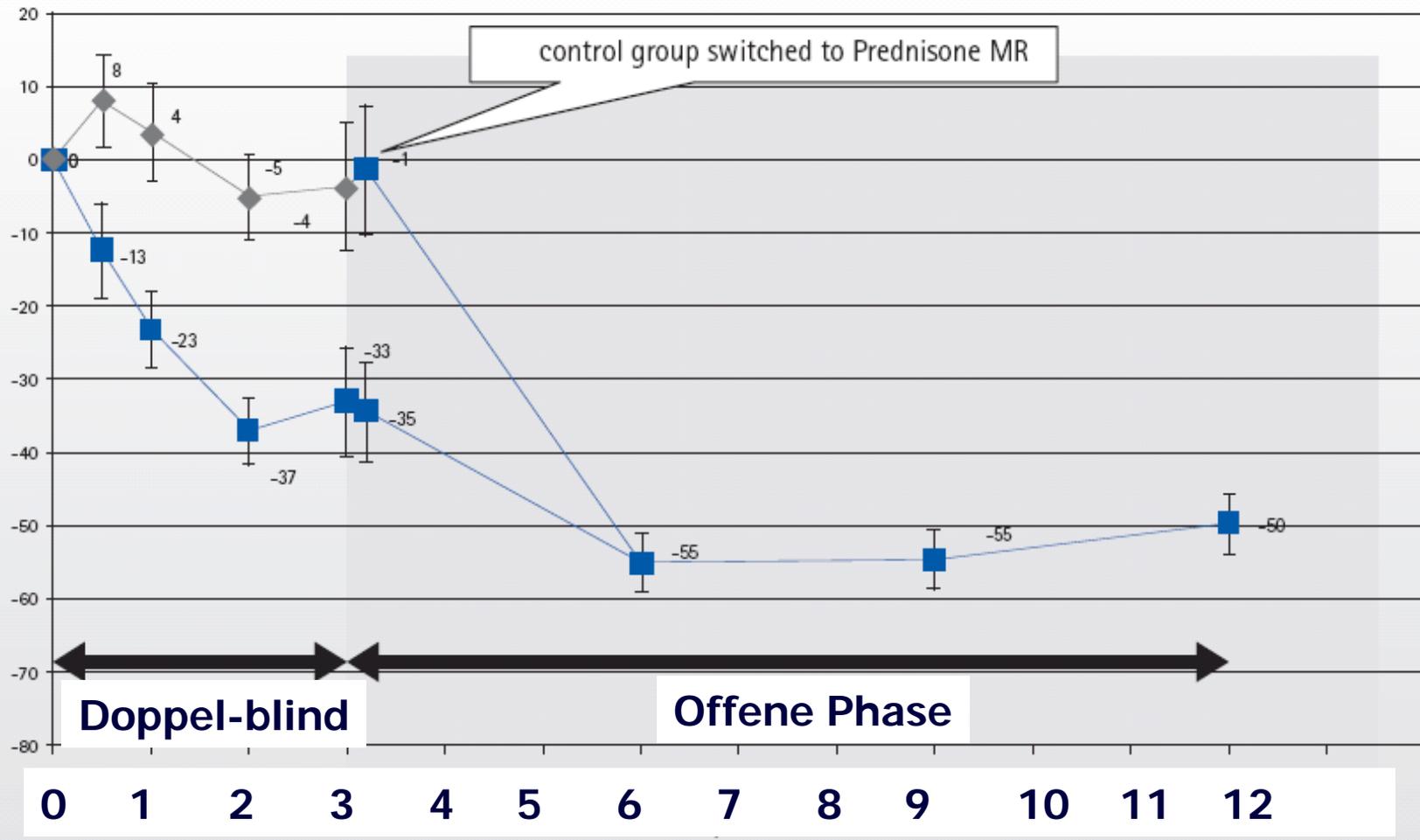


Phase III Studie mit MR-Prednisolon versus Immediate-Release Prednisolon



Reduzierte Morgensteifigkeit mit MR-Prednisolon

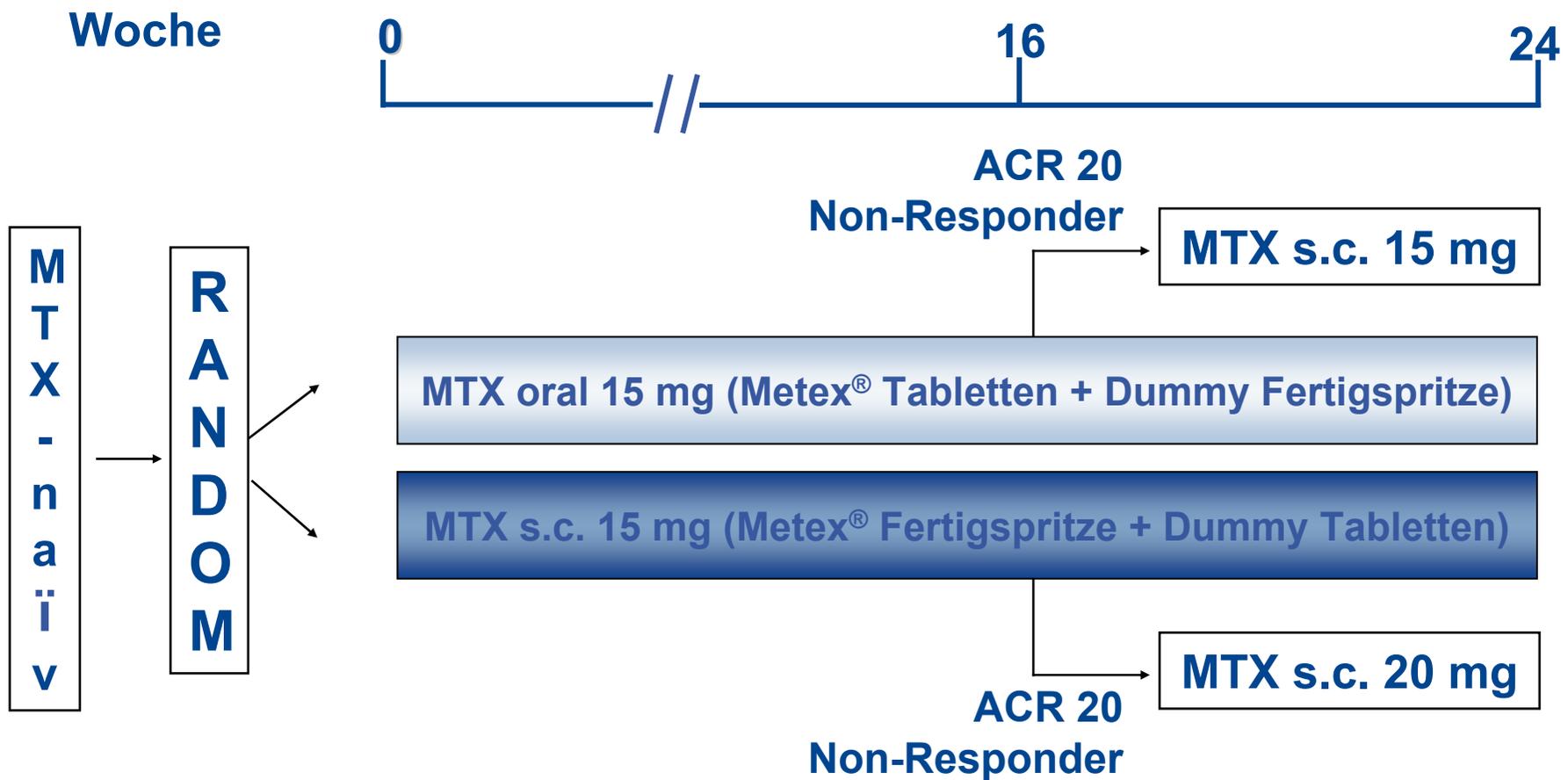
Relative Änderung der Morgensteifigkeit (%)



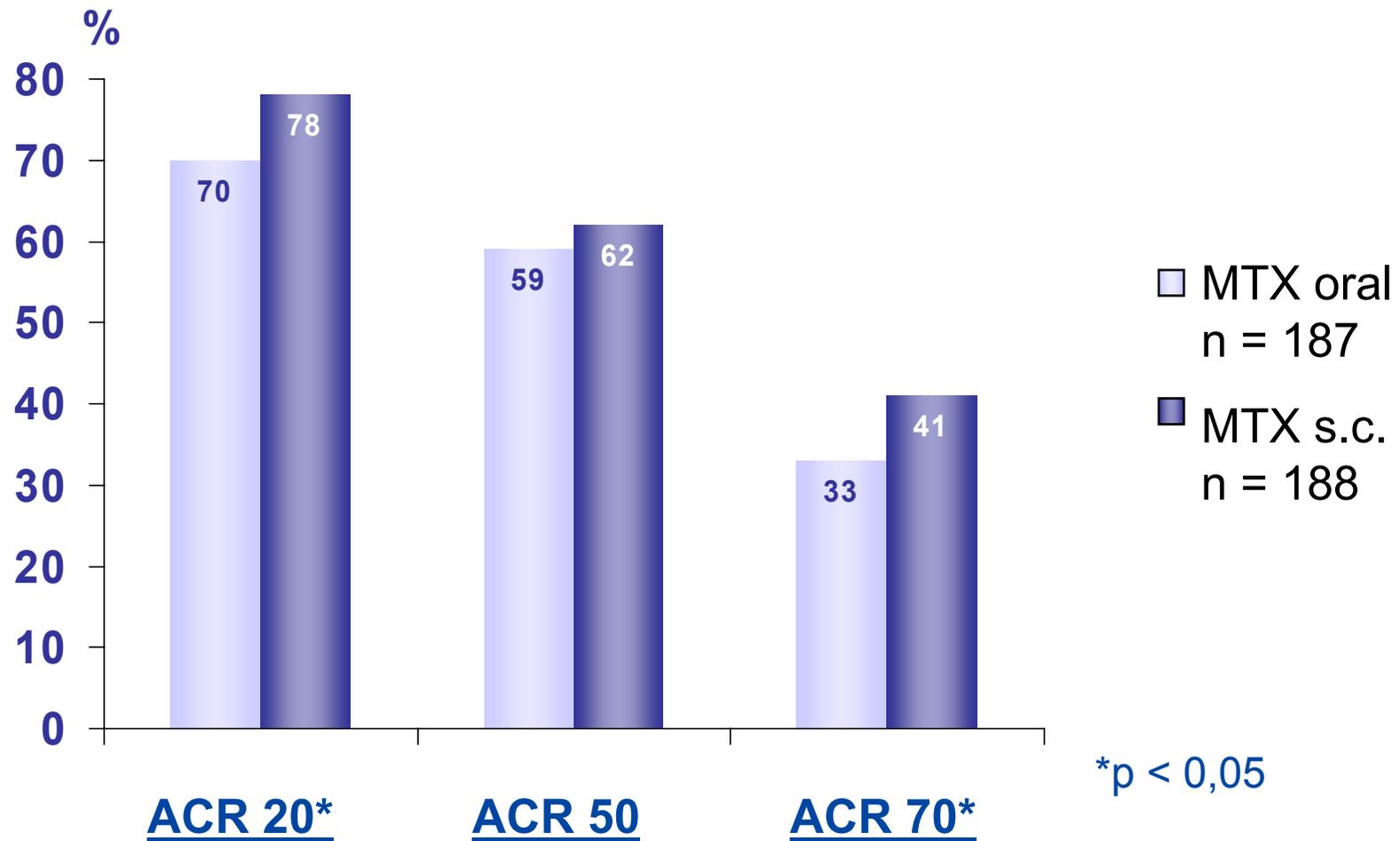
Monate

J Rheumatol 2007; in press

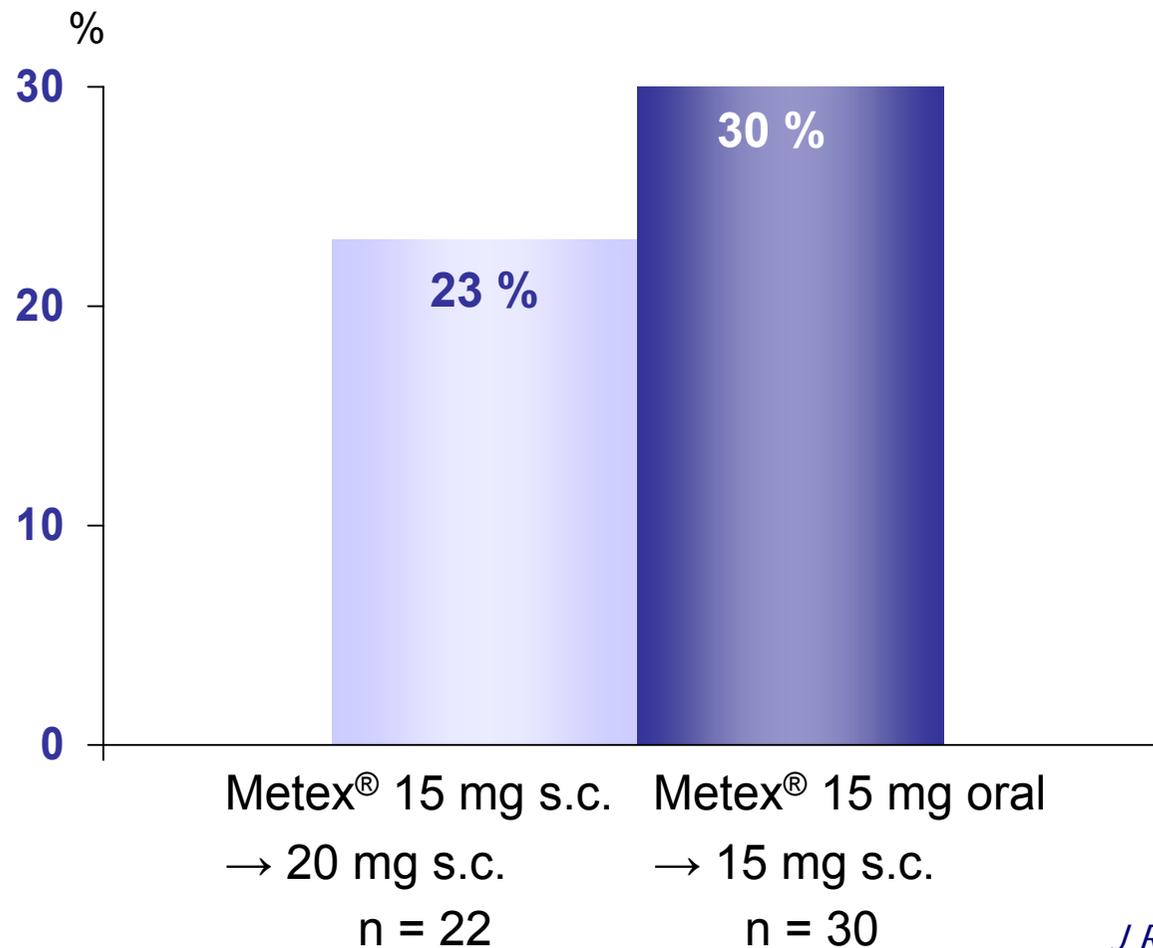
Studiendesign Vergleich MTX p.o. versus s.c. bei der frühen RA



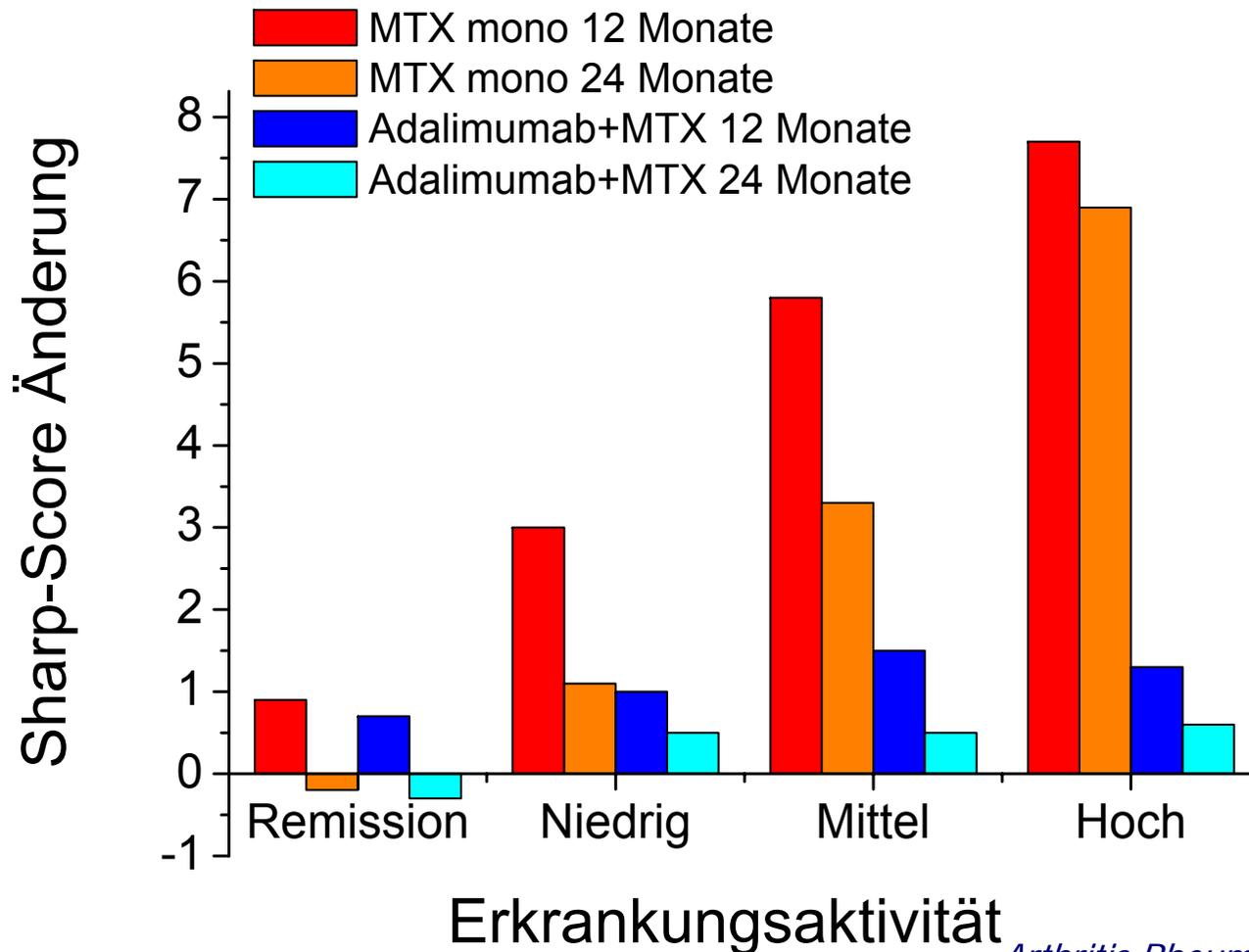
Vergleich ACR-Ansprechen von MTX p.o. versus s.c. nach 24 Wochen



ACR20 Ansprechen der Non-responder in Woche 16 nach Applikationswechsel - Effekt nach 24 Wochen -



MTX als Monotherapie stoppt die Röntgen-Progression nur bei Erreichen einer Remission



Was tun bei MTX - Versagen?

ACR 20 – 50 – 70

Anti-TNFs 60 – 40 – 20 %

Abatacept 60 – 40 – 20 %

Rituximab 60 – 40 – 20 %

Differenz Biologic-Placebo

30 – 20 – 10 %

**Alle reduzieren die Röntgenprogression
signifikant besser gegenüber MTX-Mono.**

Wechsel von einem anti-TNF auf anderes anti-TNF Medikament

- ca. 30 Studien die sich mit dieser Thematik auseinandersetzen (Intl J Adv in Rheum 2006;4)
- Studien sind nicht verblindet, kleine Fallzahlen, kurze Beobachtungsdauern
- Kein RCT
- Die Definition von „Therapieversagen“ ist unterschiedlich
- Unterschiedliche Einschlußkriterien

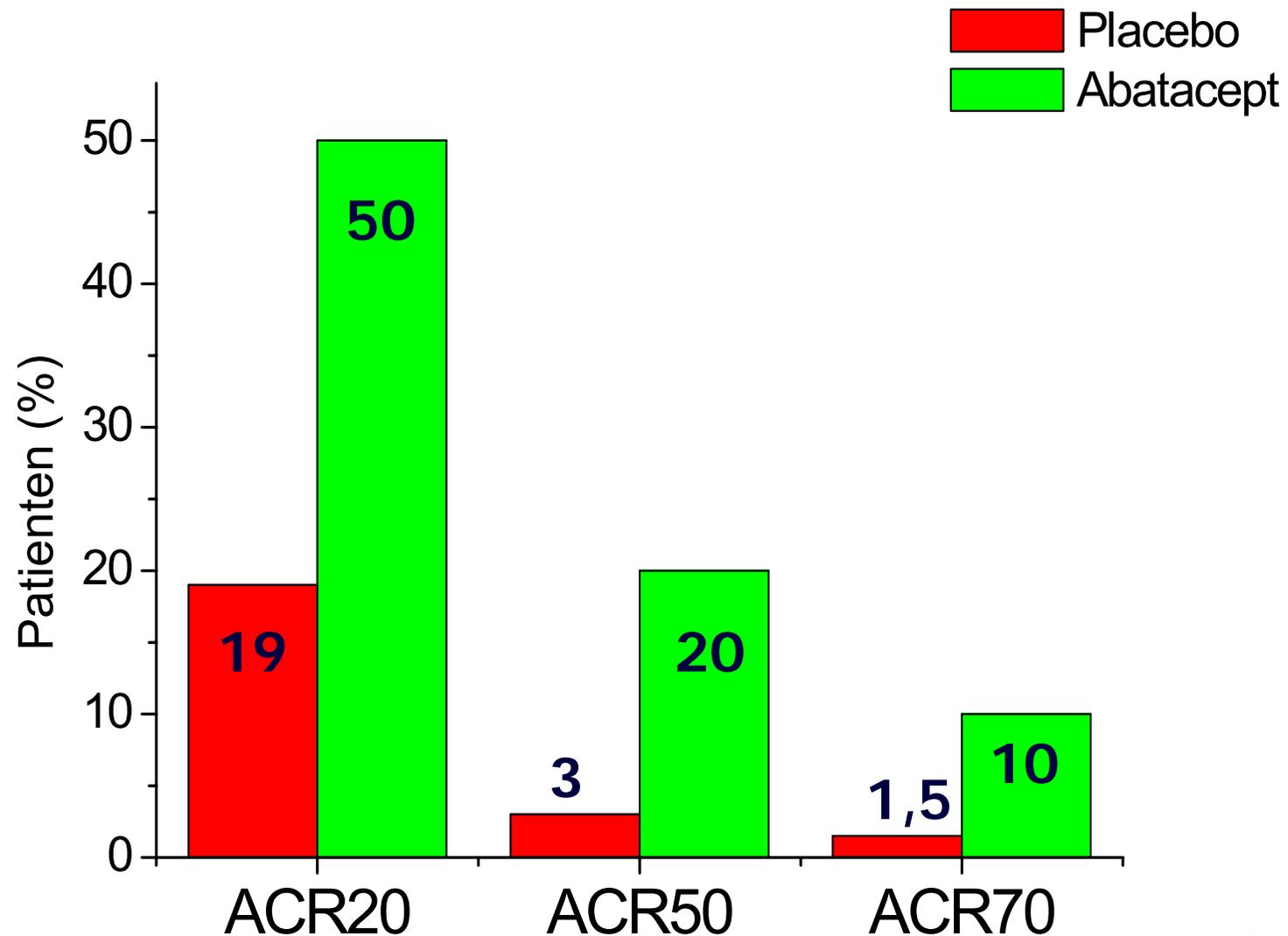


Der Wechsel scheint effektiv zu sein (?!)

Arthritis Rheum 2007; 56 (Suppl):297/299/303

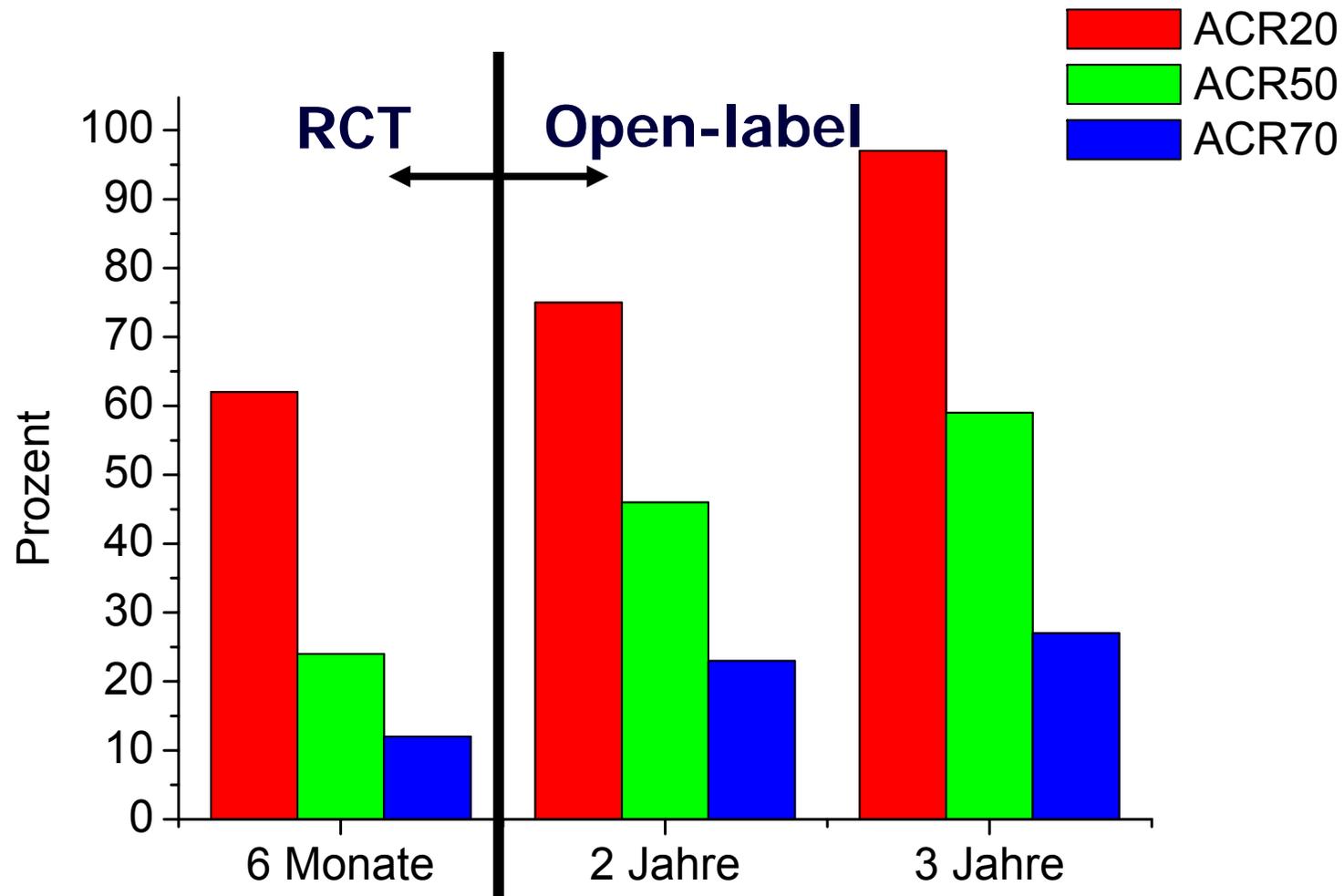
Abatacept nach anti-TNF Versagen

- ATTAIN -



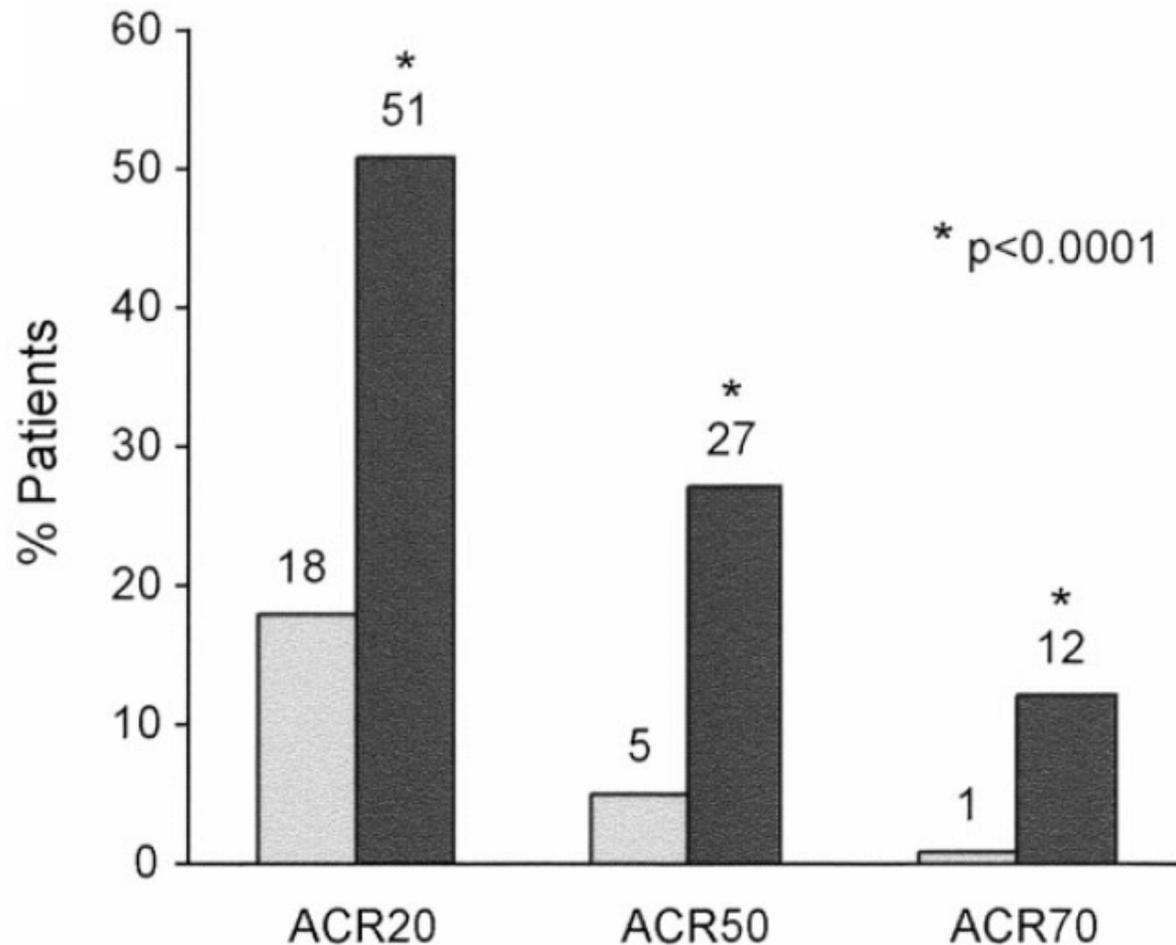
Abatacept nach anti-TNF Versagen

- ATTAIN -



Rituximab nach anti-TNF Versagen

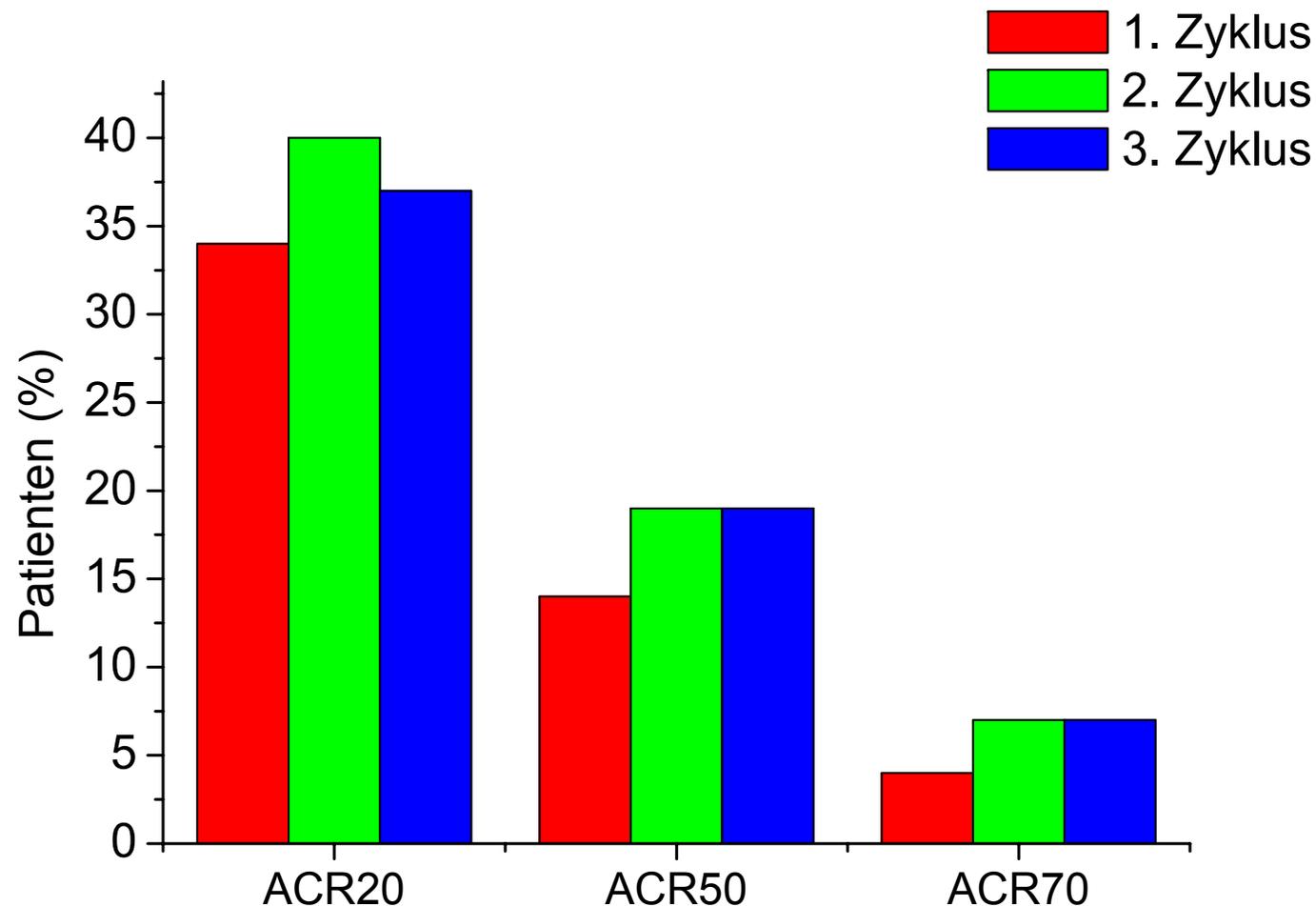
- Reflex -



Arthritis Rheum 2006; 54:2793

Arthritis Rheum 2007; 56 (Supl):272

Wirkung von Rituximab bleibt auch nach wiederholter Gabe erhalten



ACR 2007 Empfehlungen

- **DMARDs**
 1. Hydroxychloroquin
 2. Leflunomid
 3. Methotrexat
 4. Minocyclin
 5. Sulfasalazin
- **Biologics**
 1. Anti-TNF
 - Adalimumab
 - Etanercept
 - Infliximab
 2. Abatacept
 3. Rituximab

Glukokortikoid-Empfehlung wird an anderer Stelle erfolgen (Osteoporose, Infektionen)

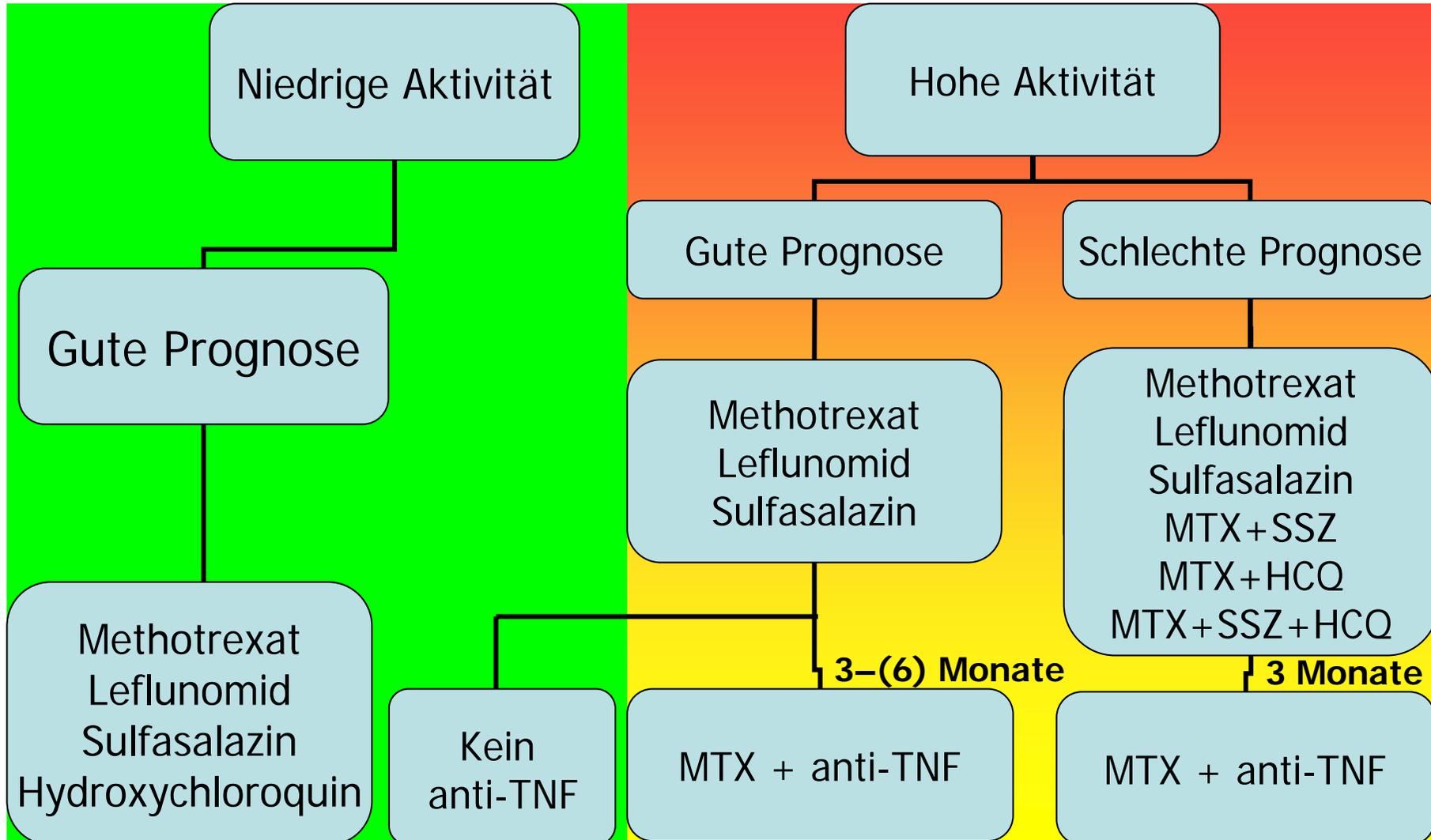
ACR 2007 Empfehlungen

Wichtig für die Therapieentscheidung bei RA ist

- **Erkrankungsdauer**
(< 6 Monate, > 6 Monate)
- **Erkrankungsaktivität**
(DAS, SDAS, CDAI, Hauptsache Dokumentation der Krankheitsaktivität)
- **Prognoseparameter**
(CRP, BSG, viele geschwollenen Gelenke, anti-CCP und RF positiv, frühe Erosionen)

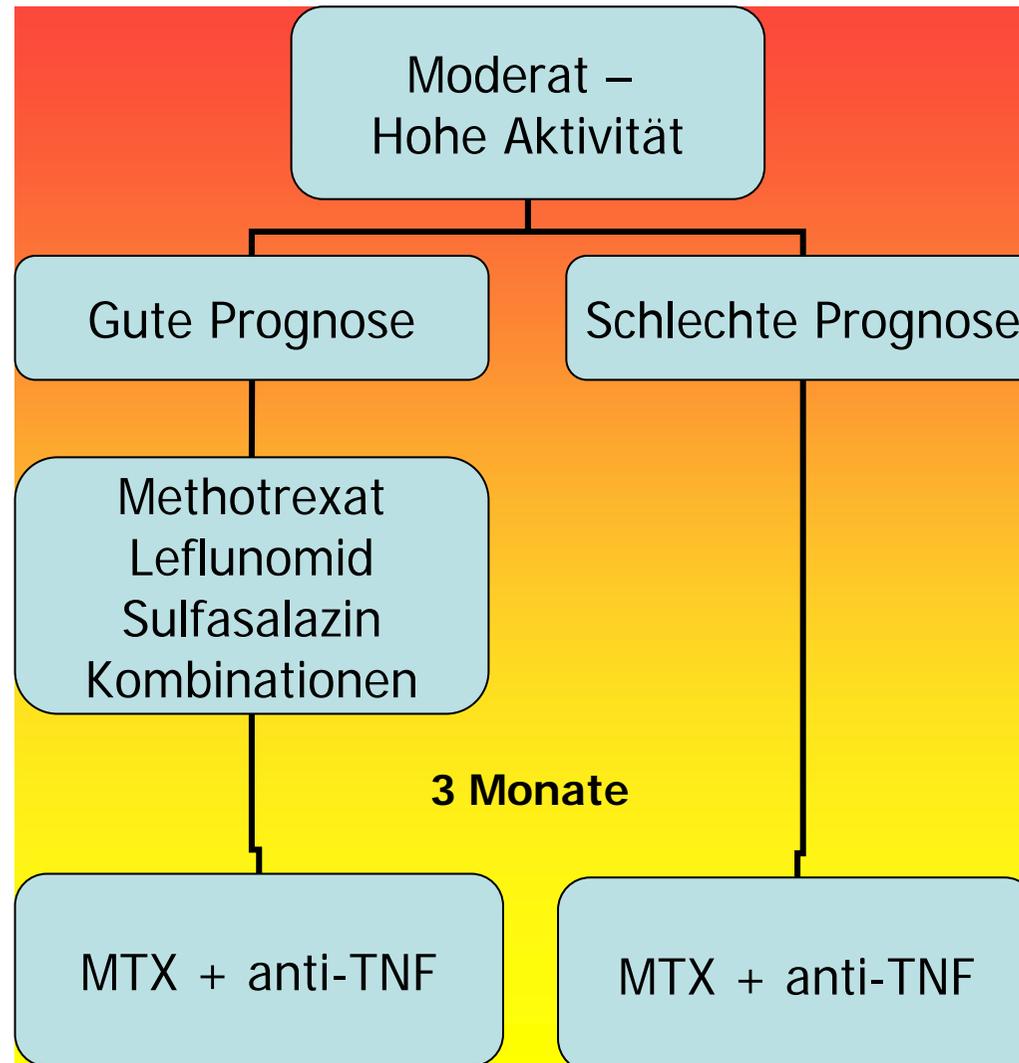
ACR 2007 Empfehlungen

DMARD naiv und Erkrankungsdauer < 6 Monaten



ACR 2007 Empfehlungen

DMARD naiv und Erkrankungsdauer > 6 Monaten



Impfungen

Impfungen sind während einer anti-TNF oder Abatacept Therapie wahrscheinlich effektiv

- Anti-TNF

Proportion of Responders to Influenza Vaccine				
	RA+AS:vaccine at time of infliximab	RA+AS:vaccination 3 weeks after infliximab	RA controls	Healthy Controls
H1N1	45	44	48	47
H3N2	63	50	70	59
B	41	50	42	29

Arthritis Rheum 2007; 56 (Suppl):1025

- Abatacept

Antibody responses to influenza vaccination in abatacept-treated RA patients				
	Number of influenza strains responded to			
	0	≥1	≥2	3
Prior users (n=7)	2 (29%)	5 (71%)	4 (57%)	2 (29%)
Current users (n=13)	3 (23%)	10 (77%)	6 (46%)	1 (8%)
Total (n=20)	5 (25%)	15 (75%)	10 (50%)	3 (15%)

Arthritis Rheum 2007; 56 (Suppl):943

Co-Morbidität

Kardiovaskuläre Problematik

Erhöhte Rate an vaskulären Komplikationen bei Patienten mit RA

Schlaganfall

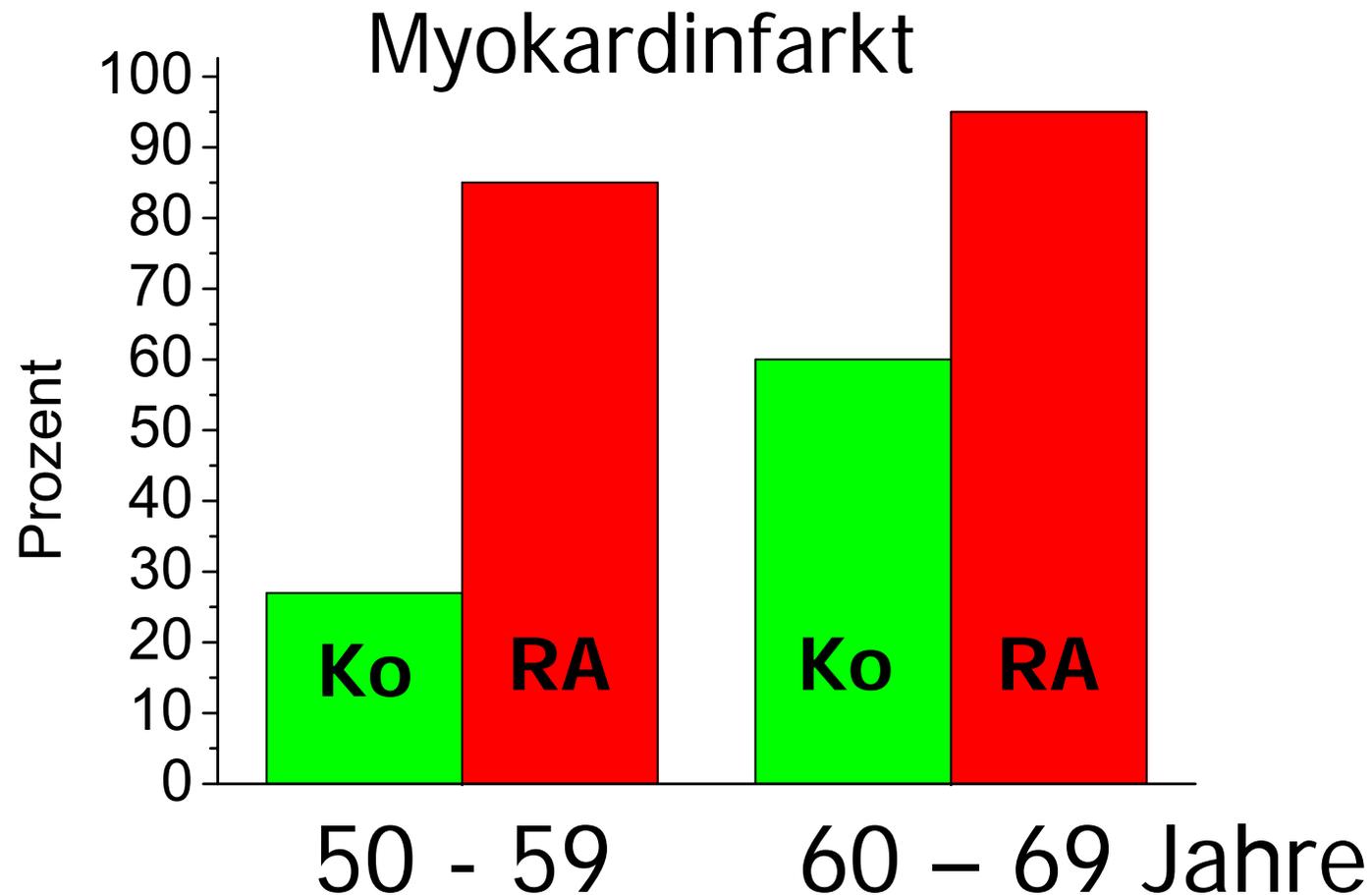
Prediktor	Risiko für Apoplex
RA	1,7
Rheuma-knoten	1,9
Prednisolon alleine	1,3
DMARDS	0,8

- Alter
- Rauchen
- Diabetes mel.

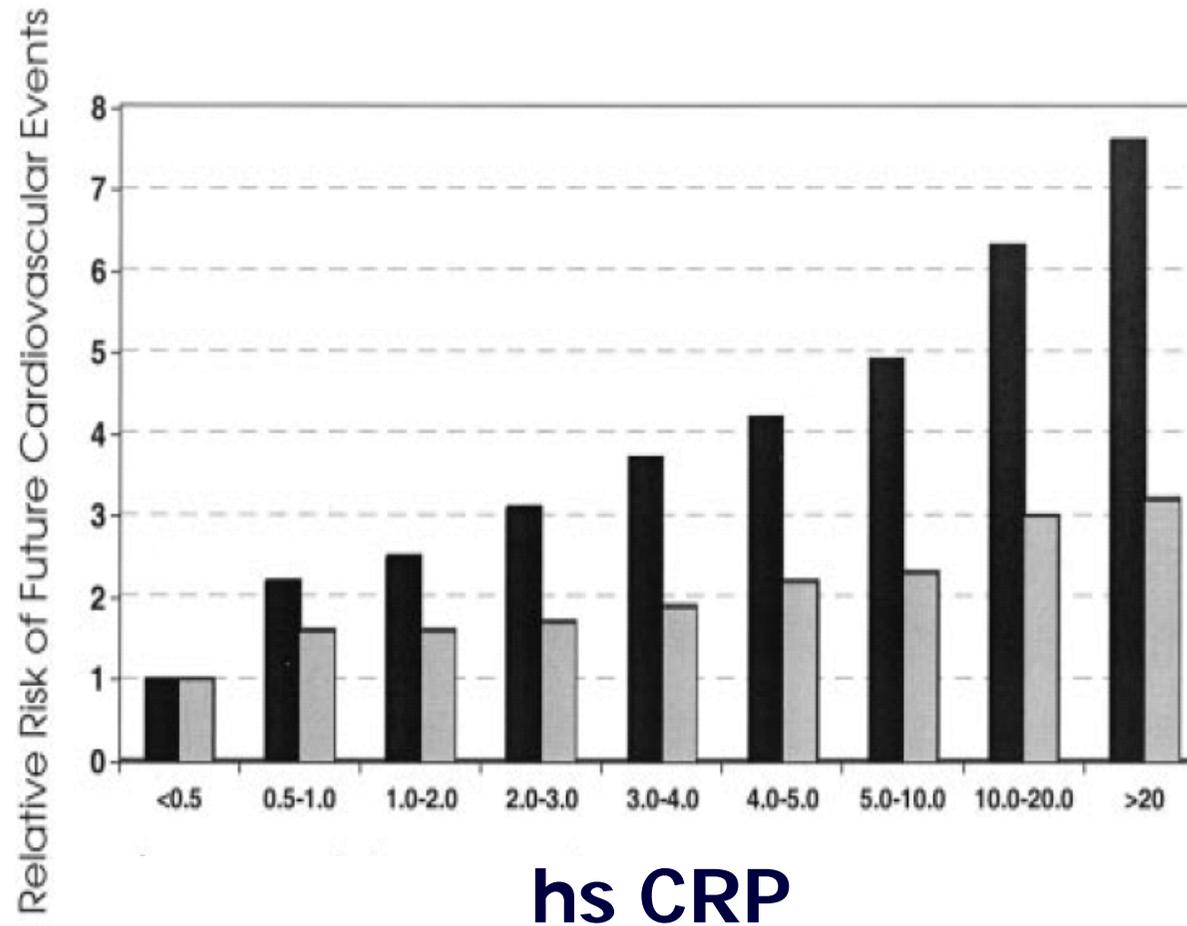
- Männl. Geschlecht
- Niereninsuffizienz
- Art. Hypertonie

- Hyperlipidämie
- BMI

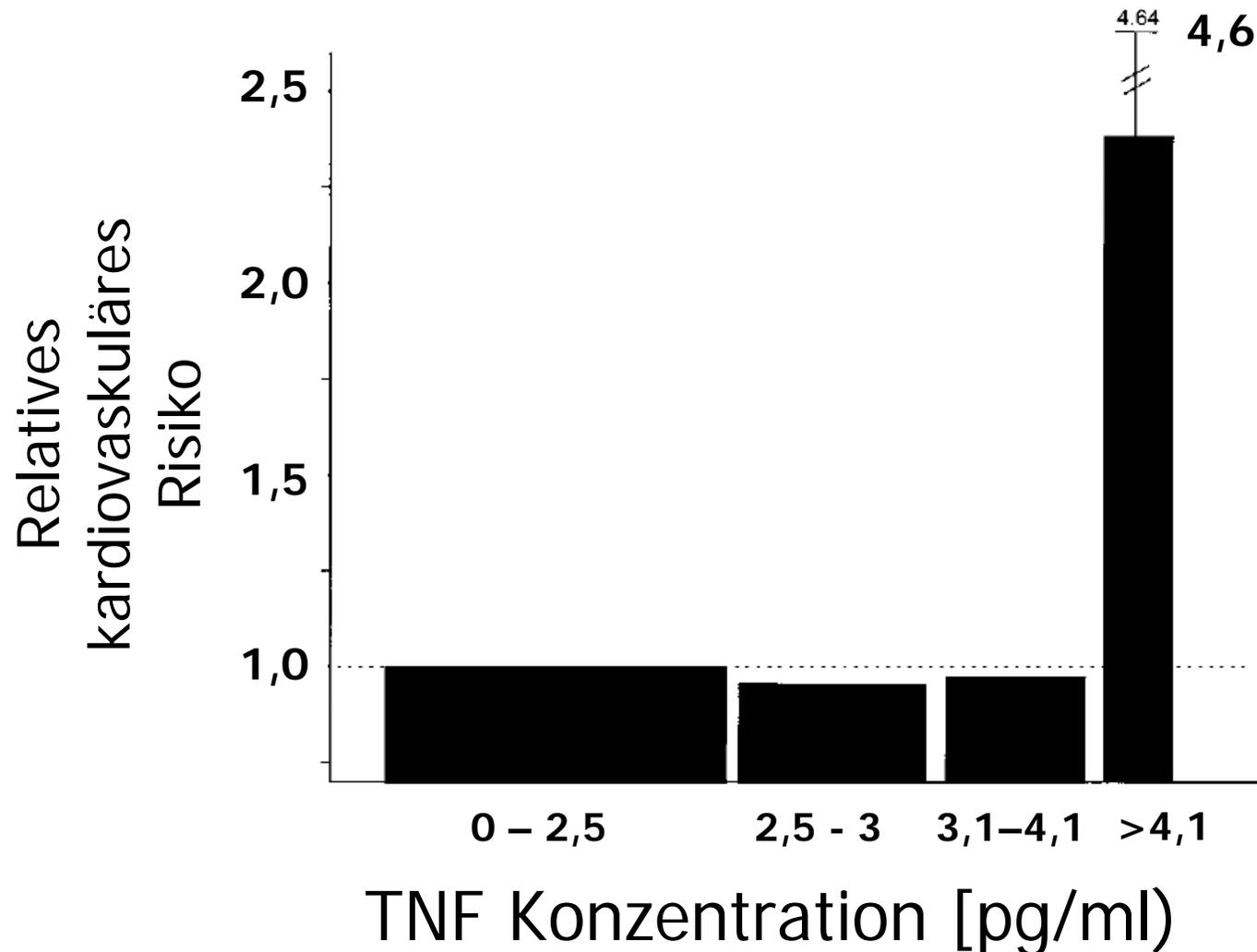
Das 10-Jahres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bei RA



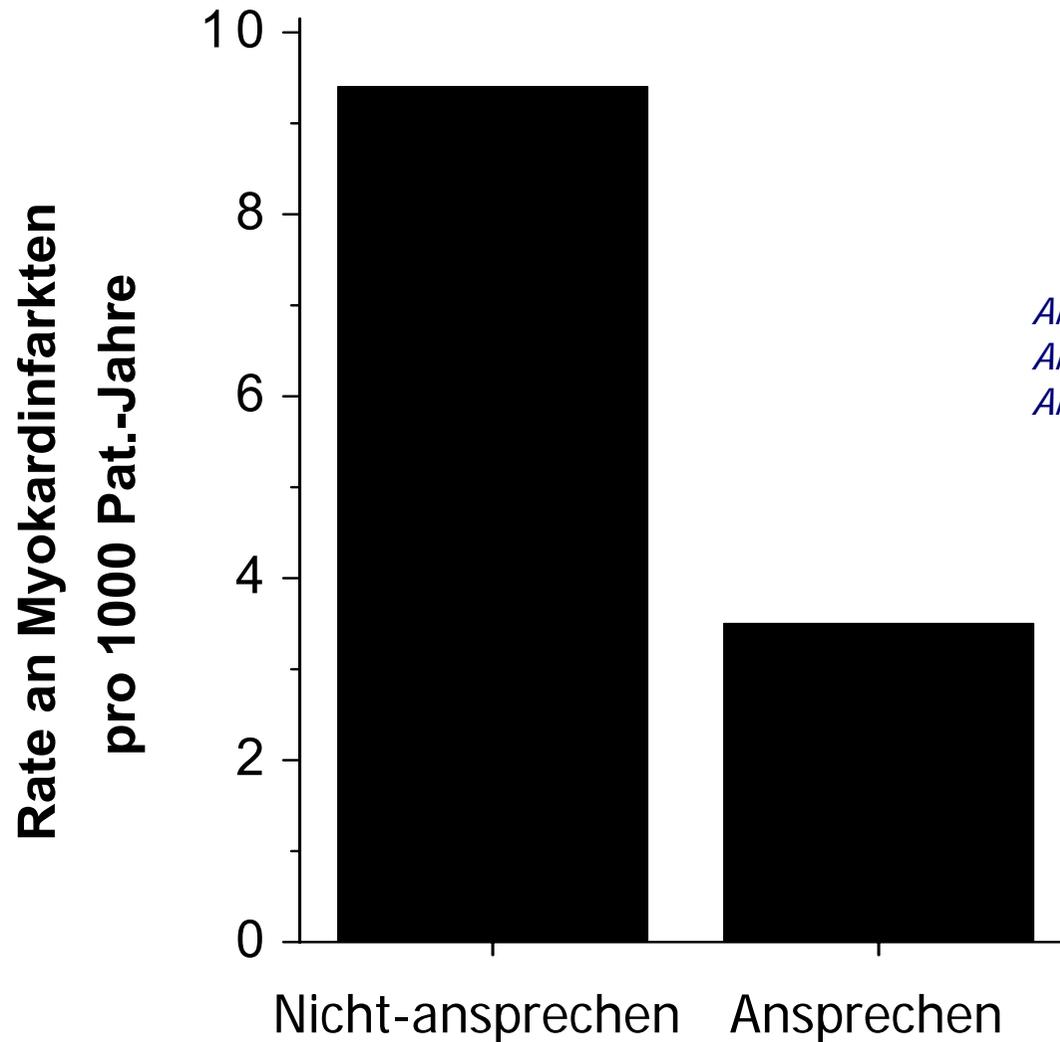
Serumkonzentration von CRP korreliert mit dem kardiovaskulären Risiko



Serumkonzentration von TNF korreliert mit dem kardiovaskulären Risiko

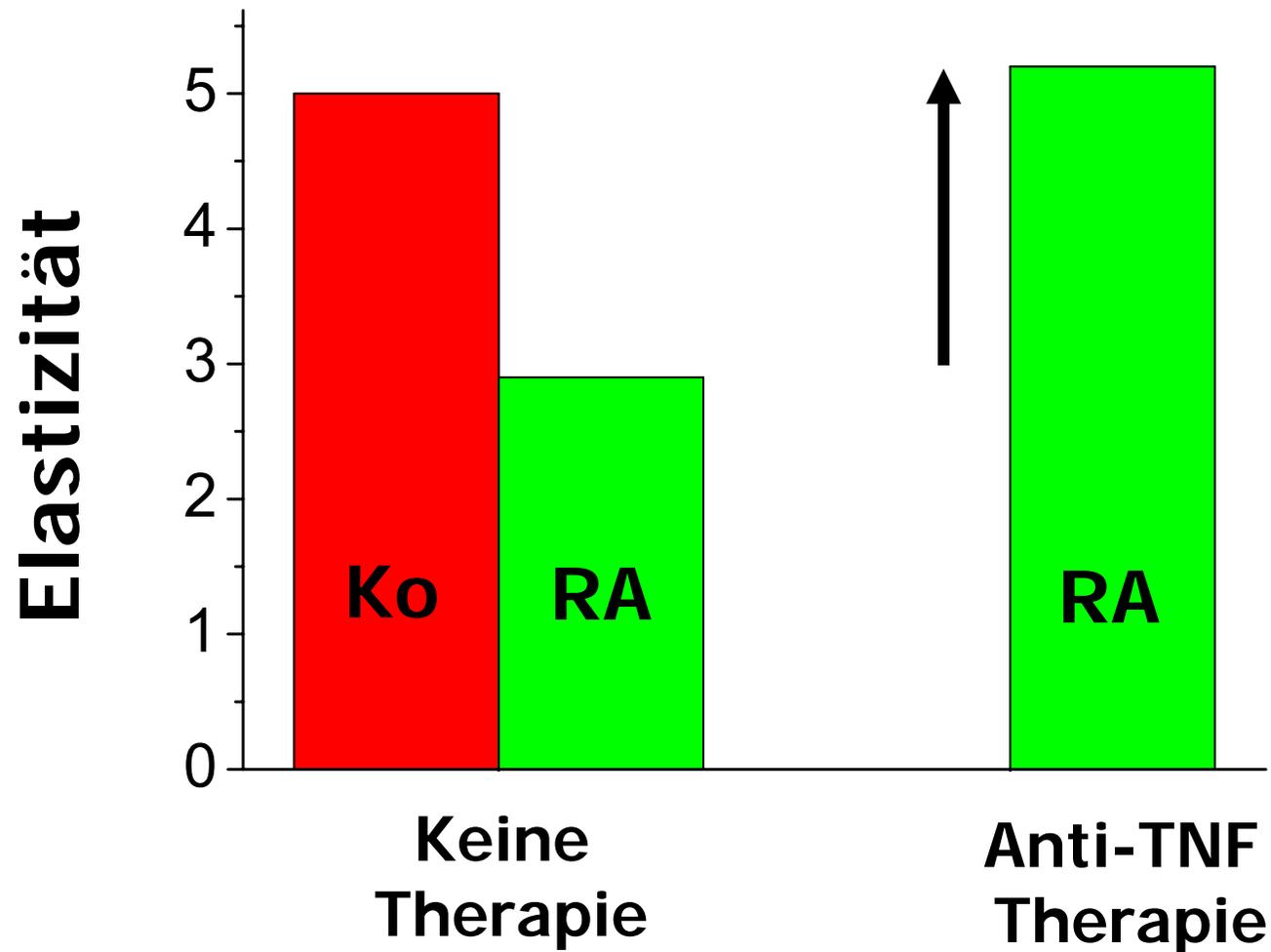


Herzinfarktrate ist bei Ansprechen auf anti-TNF deutlich reduziert



Arthritis Rheum 2007; 54 (Suppl): 1339
Arthritis Rheum 2007; 54 (Suppl): 1340
Arthritis Rheum 2007; 56:2905

Gefäßelastizität normalisiert sich unter einer anti-TNF Therapie

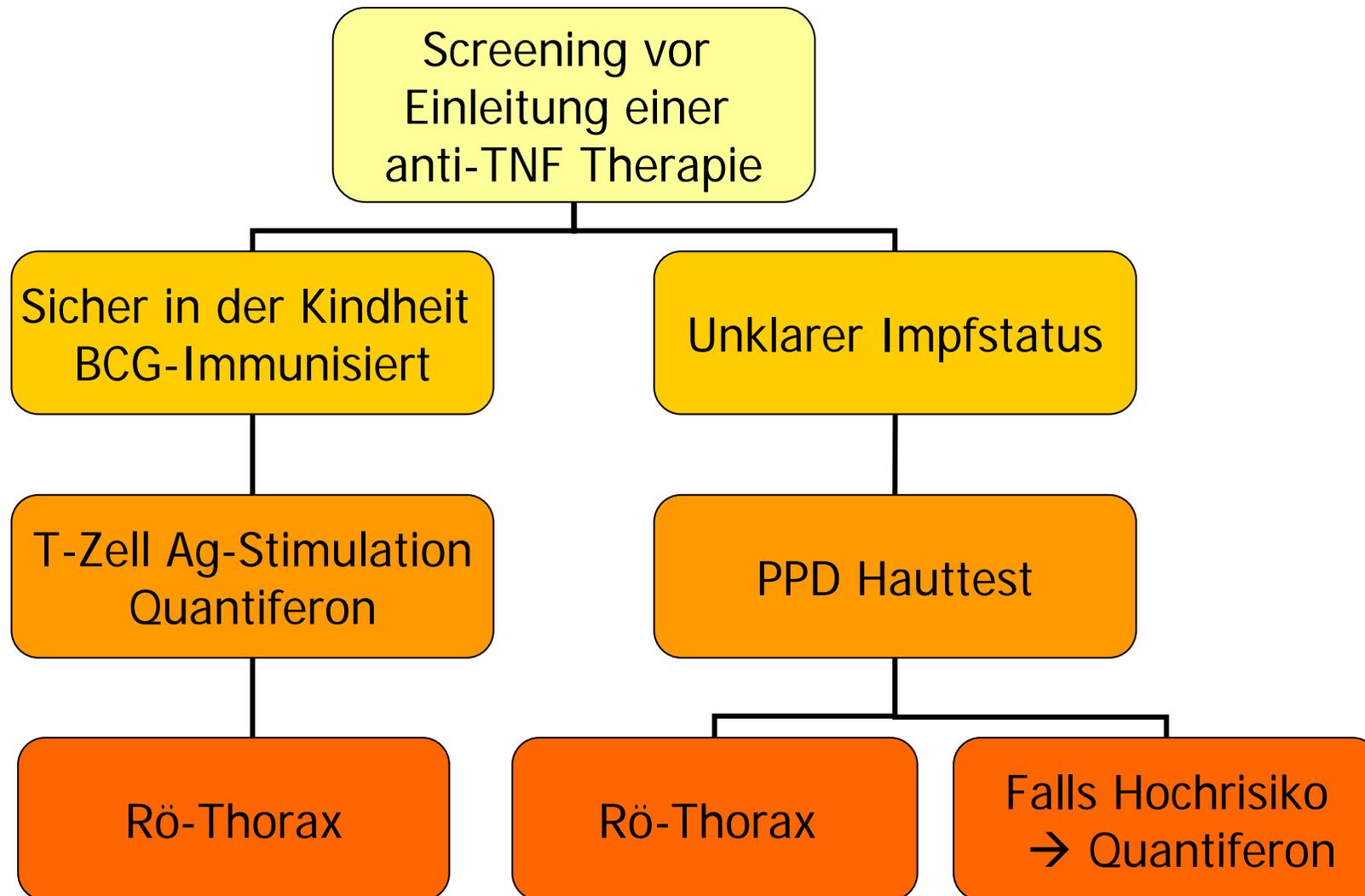


Tbc - Screening

Welcher Test auf Tbc vor Inititierung einer anti-TNF Therapie?

- PPD-Test erfaßt auch die in der Jugend mit Tbc immunisierten Patienten (78%)
- Quantiferon positive Pat. Könnten eine latente Tbc aufweisen (38%) in der Türkei
(*Arthritis Rheum* 2007; 56 (Suppl):1027).
- The T-SPOT Tbc-test may be useful as adjunct evaluation in PPD+ people, especially those with a history of BCG vaccination
(*Arthritis Rheum* 2007; 56 (Suppl):1028).

Screening auf Tbc vor anti-TNF Therapie





Danke für Ihre Aufmerksamkeit