

UNIVERSITÄT
REGENSBURG

KLINIKUM



Zur Anzeige wird der QuickTime™
Dekompressor benötigt.

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN I

ASKLEPIOS KLINIKUM BAD ABBACH

ACR 2007 – Update Kollagenosen II



Kollagenosen Teil II



- **Abschnitt I: Update Raynaud / Sklerodermie**
 - aktuelle Klassifizierung (Rodnan-Skin-score, Rolle Kapillarmikroskopie)
 - Organbeteiligung und Evaluation (PAH)
 - Therapieempfehlung nach aktueller Literatur/Expertenmeinung
 - Update über laufende Therapieansätze (PAH-Therapie, Stammzelltransplantation, Nitroderivat lokal)
 - Neue Therapieansätze (Imatimib)
- **Abschnitt II: Update Myositiden**
 - ACR 2007 nicht viel Neues



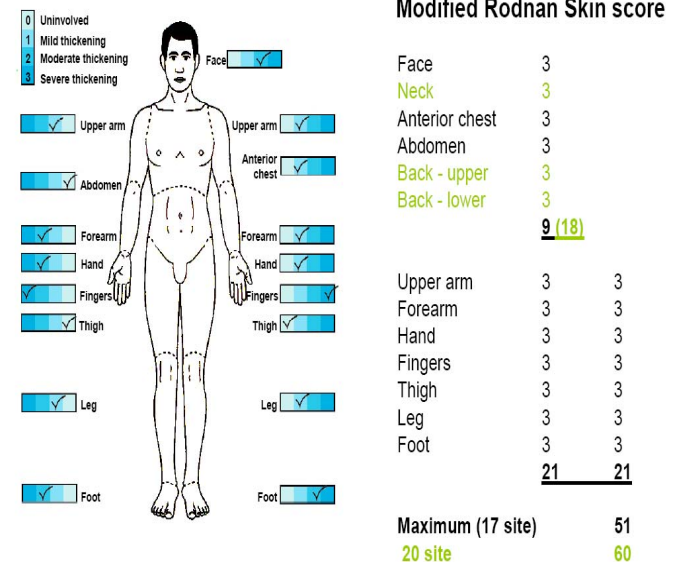
Raynaud (RP)/ Sklerodermie (SSc)

- Aktuelle Klassifizierung RP
 - Primäres RP/Sekundäres RP
- Aktuelle Klassifizierung SSc
 - Limitierte/Diffuse Form SSc (Abstract 1193, Anstieg Inzidenz)
 - Mischkollagenose
 - Overlap
- Andere Formen Hautverhärtung
 - Morphea
 - Myxödem
 - Eosinophile Fasziitis
 - Durch Toxine induziert (Bleomycin, Tryptophan)
 - Nephrogene systemische Fibrose (NSF)

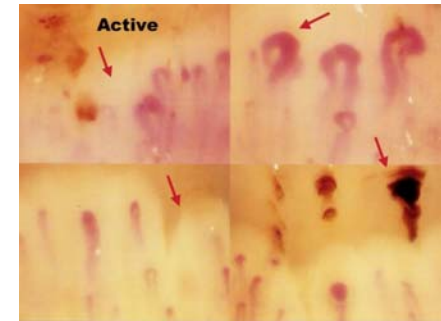
Rodnan skin score (RSS)

- 2 workshops
- 1979 (Rodnan et al) Validierung semi-quantitativer Punktescore zur Hautdickemessung. Initialer RSS: 26 Körperregionen, Punktzahl 0 - 4 (max. 104).
- Aktuell meist benutzt (Clements et al 1993) : modifizierter RSS: 17 Körperregionen, Punktzahl 0 - 3 (max. 51).
- "EUSTAR Modell" (Czirják et al 2007) : Nach einmal "Lernen" am Krankenbett Reliabilität wesentlich besser

Skin sclerosis score



Kapillarmikroskopie



1) RP primär versus SSc (Abstract 10)

- 477 RP-Pat, (gleicher Arzt, 5 min, 8 Finger, 20x40).
 - Patho: Kap. Loss > 20%, > 2 Einblutungen, > 2 loops.
 - Einschluss 335 Pat. Pat. mit klarer Diagnose
 - 266 primär: 264 n, 22 patho. 49 SSc: 13 n, 36 patho.
- > einfach, schnell, billig, wenn Mikroskopie n kaum SSc

2) Verbesserung Verlässlichkeit (Abstract 12)

- 217 Pat. mit follow up. Bildern -> 877 Bilder verblindet, 2 Personen
 - sehr gute intra- und inter-observer Kriterien: Kap. Loss, Einblutungen, Desorganisation Kap., sehr gute Sensibilität: Anzahl Kap., Einblutungen
- > Ziel: Erhebung einfacher Score wenn mehr Daten

Pulmonalarterielle Hypertonie (PAH)

- Pro BNP (Abstract 16, 1206, **1373**)
 - 101 SSc Pat. Pro BnP und DLCO/VA T0 und T36M, T36 wenn PAP > 40mmHg, DLCO < 50% ohne Fibrose , unklare Dyspnoe Re-herzkath.
 - Ergebnisse: T36 8 Pat. PAH. Prädiktiv: Pro BnP T0 erhöht auch ohne Symptome, DLCO/VA < 60%. Anstieg Pro BNP und DLCO/VA < 70% T36 sehr hohes Risiko
 - > Bei diesen Patienten besonders auf PAH achten.
- vWF (Abstract 19)
 - 133 Pat., in 3 Jahren 12 PAH, bei allen dieser Pat vWF > 160%
- Stress-Echo (SE) (Abstract 1370)
 - 66 Pat., 42% positiv (trotz Ruhe-PAP oft o.k.), 84% auch Re-herzkath. positiv, 3 diastol. Dysfunktion! 1 falsch positives SE

Kardiale Beteiligung

- **Kardio MRT-Studien (Abstract 1206, 1371)**
 - Ziel: Evaluation kardiale Beteiligung
 - 50 SSc Pat., 32 lim/18 diffus: Morphologie, Myokardperfusion, EF.
 - Ergebnisse: 78% der Pat. mindestens 1 Anomalie (nicht Vitien!)
 - 12% T2 hyperintense Läsionen
 - 26% Wandverdünnung
 - 20% verspätetes KM-Anreicherung
 - 28% segmentale - 4% globale Hypokinesie
 - 30 % Diastolische Dysfunktion
 - 18% Perikarderguss

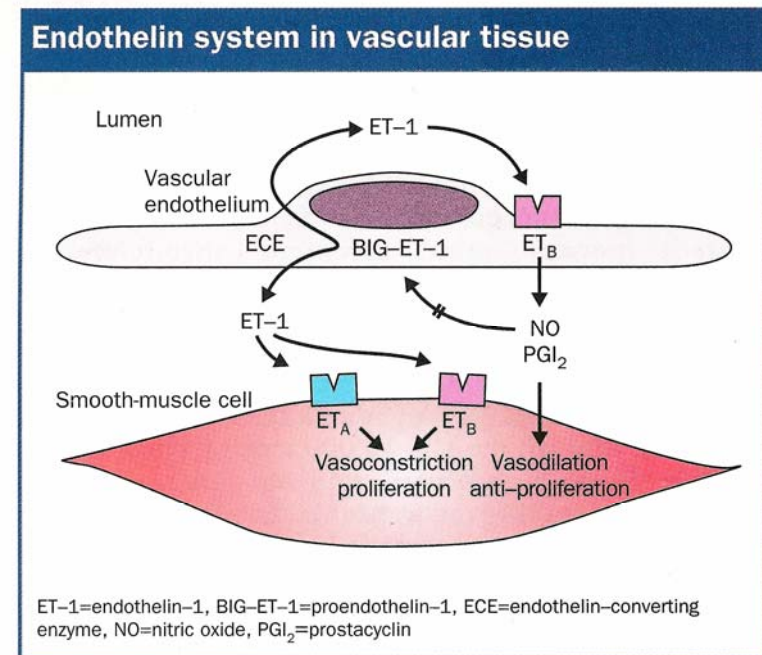
-> Viele asympt. Pat. haben Auffälligkeiten, die genaue Rolle des Kardio-MRT's gilt es noch zu definieren.

Therapieempfehlungen für SSc

- EULAR/EUSTAR Therapieempfehlungen, (Abstract 30)
- 18 Experten, 3 Assistenzärzte für zur Literatursuche in Pubmed, Medline, EMBASE and Cochrane databases
- 14 Empfehlungen zu verschiedenen Organbeteiligungen:
 - 3 RP/Ulcer (RP Nifedipin, Ulcer Iloprost i.v., Ulcer + Bosentan)
 - 4 PAH (Bosentan, Sitaxentan, Sildenafil, Epoprostenol i.v.)
 - 3 GIT (Protonenpumpenhemmer, Prokinetika, bei Malabsorption und V.a. bakt. Fehlbesiedlung Antibiotikasanierung)
 - 2 renale Krise (ACE-Hemmer, Pat unter Steroiden Kontrolle RR/Krea)
 - 1 Lungenfibrose (Cyclophosphamid)
 - 1 Haut (evtl. MTX)

Update Therapieansätze (Vaskulopathie)

- 1) Endothelinrezeptor-antagonisten (ERA)
 - Unselektiv (Bosentan)
 - Selektiv (Sitaxentan, Ambrisentan)
- 2) Phosphodieesterase-5-Inhibitoren
 - Sildenafil, Tadalafil
- 3) Prostacyclinanaloga
 - Epoprostenol, Iloprost
i.v., inhalativ



Unselektiver ERA, PAH

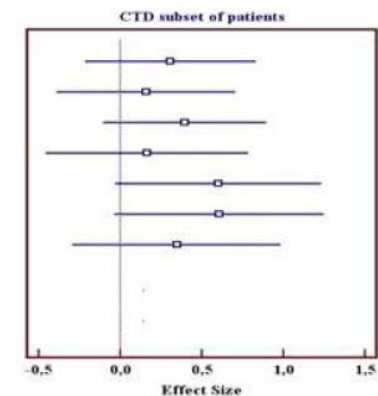
- 2 Jahresdaten PAH Bosentan 125mg/d (Abstract 1199)
 - 53 CTD-Pat. (5 Lupus, 6 Overlap, 42 SSc), weiteres follow up Kollektiv TRUST-Studie (lief über 48 Wochen, 92% Überleben)
 - Diagnose PAH 45 Wo vor Therapiebeginn, Endpunkt Überleben
 - 25 Pat. Bosentan Mono 2 Jahre
 - 28 brachen ab (2 verstorben, 6 Transaminasen, 9 andere NW, 4 loss of follow up, 7 andere Gründe)
 - Kaplan-Meier Kurve: 2 Jahres-Überleben 82,4%. Pat mit unverändertem Krankheitsbild oder Verbesserung 68,2%
- > Outcome besser als bei unbehandelten Pat., ähnlich anderen Studien. Auf weiteren Langzeitbenefit zu hoffen

ERA selektiv / unselektiv, Sildenafil

- Metaanalyse Therapieansprechen PAH bei CTD-Pat. (Abstract 1372)
 - 117 Studien, 9 interpretierbare Daten. 613 Pat. Verum, (186 CTD /117 SSc). 272 Placebo. (72 CTD /36 SSc).
 - Mittlere Dauer 14,2 Wochen
 - Ergebnis: CTD Pat. 6 min walk distance nicht verbessert, Gesamtpopulation aber schon
- > Überraschend! Evtl. zu wenig Patienten, 6 min walk test nicht sensitiv genug? Mehr Zeit, mehr Pat. notwendig?

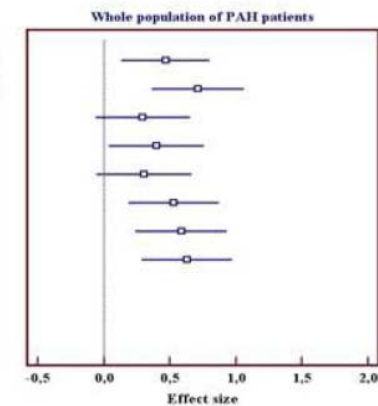
1A

BOSENTAN (125 and 250mg x2/day)
 SITAXSENTAN 50 mg/day
 SITAXSENTAN 100 mg/day
 SITAXSENTAN 300 mg/day
 SILDENAFIL 20 mg/day
 SILDENAFIL 40 mg/day
 SILDENAFIL 80 mg/day



1B

BOSENTAN 125 mg twice a day
 BOSENTAN 250 mg twice a day
 SITAXSENTAN 50 mg/day
 SITAXSENTAN 100mg/day
 SITAXSENTAN 300 mg/day
 SILDENAFIL 20 mg/day
 SILDENAFIL 40 mg/day
 SILDENAFIL 80 mg/day



Phosphodiesterase-5-Inhibitoren

- Pilotstudie: Sildenafil im Anschluss an Iloprost bei 10 Pat. mit sek. Raynaud bei SSc (5 lim / 5 diffus)(Abstract 2167)

- 25 mg/d Sildenafil nach i.v. Iloprost-Gabe für 5 Tage
- Evaluation durch Fragebögen und Thermographie in 6 Pat.
- Alle 10 Pat. Studie beendet
- Ergebnisse: 4 Pat in Thermographie im Mittel 3,1 Grad wärmer (keine Signifikanz), bei 5 Pat. heilen der Ulcera



- > Gute Verträglichkeit, evtl .gute Option zur Verbesserung des Iloprost-Effekts -> weitere Studien

Prostacyclinanaloga

- Pilotstudie: Inhalative Therapie RP (Abstract 1225)
 - 20 Pat prim/sek. RP
 - 2x5 Tage Therapie im Abstand von 5 Wochen, Doku Tegebuch
 - Ergebnisse: hohe Variabilität bei Ansprechrate, 4 Pat wegen Synkopen und GI-Beschwerden ausgeschlossen. Alle Pat nachher signifikant wärmere Finger bei der Thermographie. Primäre RP Pat. schneller aber am Ende gleiches Ansprechen
- > inhalativ Iloprost einfacher als i.v., aber auch NW.
Hohe Variabilität, evtl. profitiert nur eine Subgruppe

Nitroderivat



- Pilotstudie 1%MYX-503, Nitroglyceringel, bei Pat. Mit prim und sek. RP (Abstract 2163, 2165)
 - Doppelblind, multizenter, 111 Pat Verum 108 Placebo

	Number of Patients		Baseline RCS mean (SD)		Change in RCS mean (%)		p-value
	MQX	PLB	MQX	PLB	MQX	PLB	
ITT	111	108	3.34 (2.07)	3.19 (1.93)	-0.49 (-14.8)	-0.03 (-0.8)	0.02
Early enrollment	55	57	3.38 (2.10)	3.68 (2.00)	-0.64 (-18.8)	-0.14 (-3.7)	0.08
Late enrollment	56	51	3.30 (2.06)	2.64 (1.70)	-0.35 (-10.6)	+0.10 (+3.5)	0.13
Primary RP	32	37	3.60 (2.12)	3.69 (2.05)	-0.77 (-21.3)	-0.22 (-6.0)	0.26
Secondary RP	79	71	3.32 (2.14)	2.82 (1.84)	-0.50 (-15.0)	+0.12 (+4.4)	0.02

-> gutes Tolerieren, kaum NW, effektiver als Placebo

Update KM-Transplantation

- 9 Pat. diffuse Form SSc und Lungenfibrose nach autologer KM-Transplantation (Abstract 31)

	T0 before ASCT	M6 after ASCT	M12 after ASCT
Disease extent, median (range) %	10 (0-45)	4* (0-36)	6 (0-39) ^{NS}
Ground-glass attenuation, median (range) %	50 (12-90)	30.5(0-90) ^{NS}	42 (0-67) ^{NS}
Improvement/stability/worsening on serial HRCT, n	-	5/4/0	3/2/4
Vital Capacity (VC) %	72 (37-108)	74(32-114) ^{NS}	76(36-113) ^{NS}
Total Lung Capacity %	82 (42-114)	81(43-100) ^{NS}	73(53-109) ^{NS}
Forced Expiratory Volume (FEV) 1 %	69 (47-112)	83(38-122) ^{NS}	82(37-128) ^{NS}
FEV1/VC %	104 (92-123)	110(99-118)*	106(98-113) [§]
Carbon Dioxide Diffusion Lung Capacity (TLCO) %	46 (21-61)	51 (12-76) ^{NS}	43 (36-53) ^{NS}
TLCO/VA %	67 (36-86)	57 (16-80) ^{NS}	48 (32-74) ^{NS}
Modified Rodnan Skin Score	36 (9-51)	24 (4-37)*	25 (4-44)*
*p<0.05; § p=0.05, NS: non significant as compared to baseline			

- -> Gutes Ansprechen Lungenfibrose nach 6 Monaten, nach 1 Jahr Verschlechterung HRCT und Lungenfunktion

Neue Therapieansätze

- Imatinib mesylate reduces production of extracellular matrix and prevents development of experimental dermal fibrosis. (*Arthritis Rheum. 2007 Jan;56(1):9-12*)
- Imatinib (Glivec®): Tyrosinkinasehemmer: Selektive Inhibition Transduktionswege TGF beta und PDGF. Glivec als Therapie bei CML und Stromatumoren zugelassen.
- Neu: Nachweis antiproliferativer Wirkung von Imatinib auf Hautfibroblasten und im Mausmodell bei Bleomycin induzierter Fibrose
- (Abstract 32) Gabe Imatinib 400 mg/d Therapie bei 2 Personen mit NFS, in 15 Wochen zu einem Rückgang des RSS von 42 um 60%.
- Evtl Probleme: Wundheilung, Kardiotoxizität

Probleme zu lösen

- Bereits bei der Klassifikation bei SSc-Pat. Unterschiede
- Kein Sklerodermiespezifischer weltweit akzeptierter Aktivitätsscore
- Kein Sklerodermiespezifischer validierter Score zur Messung der subjektiven Beeinträchtigung
- Krankheit hat so verschiedene Facetten, schwierig Endpunkte für Studien zu finden (Abstract 1197, 2162)
- Beispiel Definition Fingerulcera (Abstract 1374)
 - Gute Intra-reliability (0,81), schlechte Inter-reliability (0,48)

Myositiden

- Im Rahmen des ACR 2007 keine klinisch relevanten Abstracts vorgestellt
- Übersichtsvortrag mit Darstellung der letzten therapeutischen Neuerungen 2005-2007:
 - MMF: in einigen Fällen konnten Steroiddosen gesenkt werden
 - TNF alpha Blocker: einige positive aber jetzt vermehrt auch negative Berichte
 - Rituximab: 7 Fälle bei therapierefraktären Patienten mit Abfall CK, Besserung der Kraft und Rückgang außermuskulärer Symptome. Weitere Verlauf bleibt abzuwarten.
 - Humaner Anti-Interferon-Antikörper: Theoretisch Ansprechhen erhofft. Placebo-kontrollierte Studie wurde initiiert.

Zusammenfassung

- Hauptthemen ACR 2007 bei SSc:
 - Klassifizierung
 - Festlegen von Endpunkten für Studien
 - PAH und insbesondere, hier Evaluation der Therapie mit Kombinationsstudien in Planung
 - und die aktuell grosse Hoffnung
 - > **Imatimib**



Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!!!