

# Effektive Diagnostik, wirksame Therapien Kollagenosen

Eva Seipelt  
Wannseer Rheumatologie-Symposium 2017  
25. März 2017

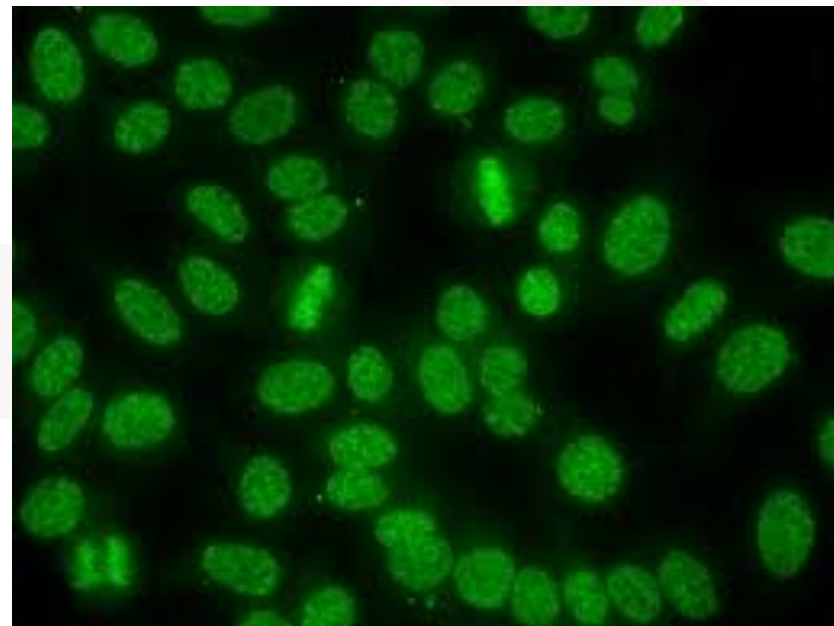
# Neues zu Kollagenosen

- Systemischer Lupus erythematodes
- Antiphospholipidsyndrom
- Sjögren Syndrom
- Systemische Sklerose

# systemischer Lupus erythematodes

## DFS 70 Ak und (kein) Lupus

- DFS = dense fine speccled (IFT)
- Ähneln homogenem/ fein gesprenkeltem Muster
- Keine Kh Assoziation trotz hoher ANA
- V.a. bei Jüngeren (< 35 J.)
- Bei Kollagenosen nicht positiv



- Conrad K et al. Clin. Rev Allergy Immunol 2016

## Komplementverbrauch und SLE

- Komplementverbrauch hoch spezifisch für SLE
  - 158 SLE Patienten verglichen mit 2119 anderen Krankheiten
    - 622 andere rheumatische, 366 hämatologische, 258 Nierenkh, 1048 andere
  - C3 und C4 Erniedrigung gleichzeitig: spezifisch (89,9%), sensitiv (73,4%)
    - Lupuspat. oft Allel, das niedrige C4 Spiegel verursacht
  - Aufnahme in die Klassifikationskriterien??? SLICC Kriterien 2012
  - Nein, aber weiter diagnostisches Instrument
  - V.a. mit ansteigendem ds DNA Ak
- 
- Li H et al. Clin. Rheumatol 2015

## SLE und Vitamin D

- Hohes, frühes, eigenes cardiovasculäres Risiko bei SLE
  - Kh Dauer, Alter bei Beginn, Kh Aktivität, GC Dosen, APS, Vit. D?
- Vit. D kann Autoimmunität reduzieren
  - IL-6 und IL-10 Aktivität
- 4 000 IE Vit. D/d oder 25 000/ Monat:
  - keine Reduktion der proinflamm. Cytokine
- 300 000 IE als Bolus + 50 000/ Monat
  - Keine Verbesserung der klinischen Befunde
  - Keine Reduktion der cv Ereignisse
- Garcia-Carrasco M: Rheum Cli 2016

## Rauchen und Hautlupus

- 1002 Pat. erfasst, 14 Länder, unterschiedliche Lupusmanifestationen der Haut
  - 499 Raucher
  - Aktivität der Hautveränderungen und chronische Hautschäden bei Rauchern stärker
  - Therapie mit Malariamitteln in 84% deutlich besser bei Nichtrauchern wirksam als bei Rauchern
- Metaanalyse mit 1398 Patienten
  - Odds Ratio für Ansprechen auf Malariamittel für Raucher (n=797): 0,53 im Vergleich zu Nichtrauchern (n=601)

- Kuhn A. et al. Br. J Dermatol. 2014 571-579
- Chasset F et al. J Am Acad Dermatol 2015 353

## Cortison und Thromboseneigung bei SLE

- Prospektive Kohorte (1987 bis 2014): 1952 Lupuspat., 12638 Patientenjahre, Risikofaktoren für thrombotische (art. und venös) Ereignisse (n=189)
  - venös und arteriell: RR, Diabetes
  - venös: Lupus Antikoagulanz
  - Prednisolon > 20 mg/d: höchster Risikofaktor für art. und venöse Thrombosen
  - Prednisolon > 10 mg/d: eigenes Risiko für art. Thrombosen

	venös (Risk Ratio, CI)	p	Arteriell (Risk Ratio, CI)	p
RR > 140 mm Hg	1,9 (1,2 - 3,1)	0,01	1,6 (1,1 - 2,4)	0,03
Diabetes	2,5 (1,5 - 4,0)	0,002	1,9 (1,2 - 2,9)	0,003
LA	1,6 (1,0 - 2,6)	0,04	1,3 (0,9 - 2,0)	0,17
Pred. > 10 mg/d	1,3 (0,7 - 2,4)	0,35	1,8 (1,1 - 3,0)	0,019
Pred. 10-20 mg/d	1,9 (1,0 - 3,6)	0,04	3,1 (1,9 - 5,2)	< 0,0001
Pred. > 20 mg/d	3,3 (1,6 - 6,5)	0,008	6,4 (3,7 - 11,3)	< 0,0001
HCQ	0,7 (0,4 - 1,0)	0,07	0,8 (0,5 - 1,1)	0,21

- Hickman et al. : Arthritis Rheumatol 2015 67 (suppl 10) 22



## Cortison und Thromboseneigung bei SLE

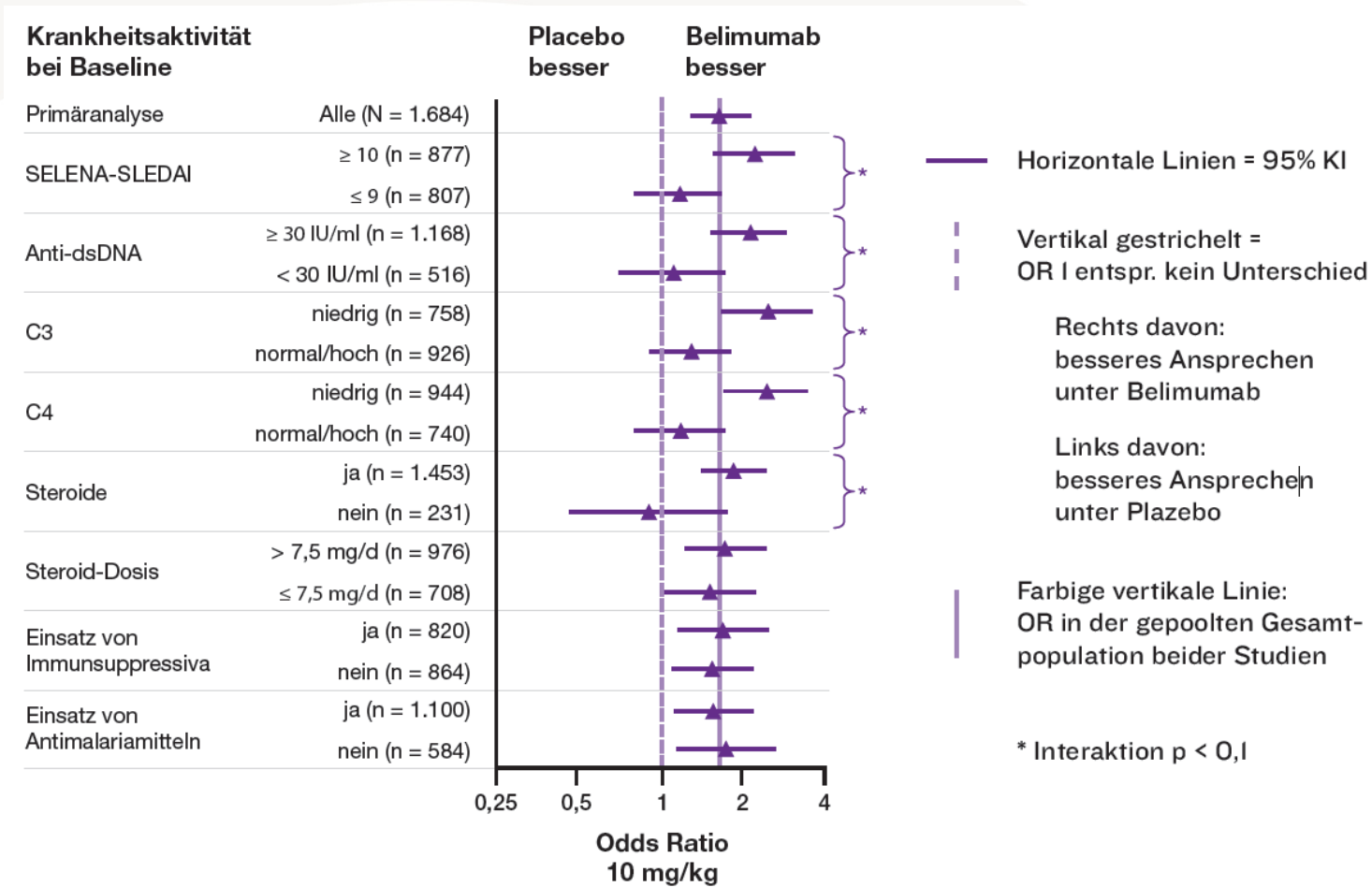
- Prospektive Kohorte (1987 bis 2014): 1952 Lupuspat., 12638 Patientenjahre, Risikofaktoren für thrombotische (art. und venös) Ereignisse (n=189)
  - venös und arteriell: RR, Diabetes
  - venös: Lupus Antikoagulanz
  - Prednisolon > 20 mg/d: höchster Risikofaktor für art. und venöse Thrombosen
  - Prednisolon > 10 mg/d: eigenes Risiko für art. Thrombosen

	venös (Risk Ratio, CI)	p	Arteriell (Risk Ratio, CI)	p
RR > 140 mm Hg	1,9 (1,2 - 3,1)	0,01	1,6 (1,1 - 2,4)	0,03
Diabetes	2,5 (1,5 - 4,0)	0,002	1,9 (1,2 - 2,9)	0,003
LA	1,6 (1,0 - 2,6)	0,04	1,3 (0,9 - 2,0)	0,17
Pred. > 10 mg/d	1,3 (0,7 - 2,4)	0,35	1,8 (1,1 - 3,0)	0,019
Pred. 10-20 mg/d	1,9 (1,0 - 3,6)	0,04	3,1 (1,9 - 5,2)	< 0,0001
Pred. > 20 mg/d	3,3 (1,6 - 6,5)	0,008	6,4 (3,7 - 11,3)	< 0,0001
HCQ	0,7 (0,4 - 1,0)	0,07	0,8 (0,5 - 1,1)	0,21

- Hickman et al. : Arthritis Rheumatol 2015 67 (suppl 10) 22

# Wirkung von Belimumab bei aktivem, nicht renalen SLE

Odds Ratios für die SRI-Raten der univariaten Analysen der Krankheitsaktivitäts-Subgruppen



Modifiziert nach van Vollenhoven R et al. Ann Rheum Dis, 2012.

## Tacrolimus bei Lupus Nephritis

- Calcineurininhibitor,
  - schneller Wirkeintritt
  - Cytochrom P 450!
  - nephro- und neurotoxisch
  - Dosierung über Wirkspiegel
  - Makrolid (Kreuzreaktionen!)
  - Rheumatologie: off label

## Tacrolimus bei Lupus Nephritis

- Tac (4 mg/d) + MMF (1g/d) vs Cyc 0,75 g/m KOF: offen, randomisiert (1)
  - Initial GC Puls
  - Nach 24 Wochen: 45,9% komplette ren. Remission Tac/ MMF vs. 25,6% Cyc
  - Schnelleres Ansprechen auf Tac/ MMF (4,1 Woche)
  - NW (50,5% Tac/ MMF vs. 52% Cyc) nicht unterschiedlich
- Metaanalyse: Tac vs. MMF und Cyc in Induktionstherapie der Lupusnephritis (2)  
N=972 Pat.:
  - komplette und partielle Remission: Tac > MMF > Cyc

- (2) Lee YH et al. Arthritis Rheum 2015 (67) Suppl
- (1) Liu Z et al. Ann Int Med 2015 (162), 18-26

## Aza vs. MMF zum Remissionserhalt bei Lupus Nephritis

- 2004: nach Remissionsinduktion (i.v. Cyc): Vgl. weiter Cyc mit Aza und MMF
  - Weiter Cyc schlechter als Aza und MMF
  - MMF: kaum Rezidive
- 2009/ 2011: post ALM: Remissionserhalt MMF vs. Aza
  - Endpunkt: 63% MMF, 46% Aza (MMF sign. besser)
  - NW gleich
- 2010: MAINTAIN: Aza (2 mg/ kg) vs. MMF 2 g/d, n= 105, LN III-V
  - Schub: 19% MMF, 25% Aza (n.s.)
  - Infektionen gleich
  - Zytopenien: Aza > MMF
  - Nach 2 Jahren Nierenbiopsien gleich
  - 10 Jahres Daten: MMF = Aza
- Contreras et al.: N Engl J Med 2004
- Appel GB et al.: J Am Soc Nephrol 2009
- Tamirou F et al.: Ann Rheum Dis 2016

## Aza vs. MMF zum Remissionserhalt bei Lupus Nephritis

- MMF vielleicht etwas besser, aber nicht zugelassen
- Aza versuchen (Schwangerschaft möglich)
- Keine Daten zu Belimumab
- Rückgang der Proteinurie ( $> 0,5$  bis  $0,7\text{g/d}$ ) innerhalb eines Jahres
  - Prädiktiver Wert für Nieren outcome
  - Erythrozyturie relativ unbedeutend

- Bertsias GK et al: Ann Rheum Dis 2012 1771-1782 (EULAR recommendations)

# Rituximab und SLE

“good in real life, bad in controlled trials“, Kamashda 2009



- LUNAR und EXPLORER Studien: keine Überlegenheit von Rtx vs. Placebo zusätzlich zur Standardtherapie bei renalem (Lunar) und nicht renalem (Explorer) SLE
- Individueller Nutzen von Rtx bei therapieresistentem Lupus vielfach belegt
- GC sparender Effekt von Rtx (frühe Anwendung) bei SLE
  - 16 Lupuspat. bei Diagnosestellung mit Rtx behandelt
  - GC Reduktion
  - Erhaltung mit HCQ/ Aza
  - Serologische Marker (ds DNA, C3, C4, BSG)
  - BILAG
  - Vgl. mit 3 gematchten Pat. mit konv. Therapie
- Ergebnis:
  - Schübe: 2,63 (Rtx) vs. 4 (konv.), n.s.
  - Kumulative Prednidosos nach 60 Monaten: 4745 mg (Rtx) vs. 12554 (konv.)
  
- Gracia-Tello B, Isenberg D: Lupus Sci Med 2017
- Condon MB et al: Ann Rheum Dis 2013;72:1280–6

# Rituximab und SLE

“good in real life, bad in controlled trials“, Kamashda 2009



... bleibt ein Reservemedikament in der Therapie von refraktärem Lupus



## Interferon Ak bei SLE

... Sifalimumab (anti IFN alpha Ak) bei SLE

- Randomisiert, doppelblind placebokontrolliert
  - 431 Pat. randomisiert (moderat bis schwer)
  - Monatlich 200, 600 oder 1200 mg oder Placebo i.v.
  - Zusätzlich Standardtherapie
  - Stratifizierung nach: Kh Aktivität, IFN Gen- Signatur (high/ low)
  - Endpunkt: % der Pat., die den SLE Responder Index erreichen in Woche 52
- Ergebnis:
  - alle Verum Dosen: Endpunkt erreicht: Placebo 45%, Verum 200 mg: 58%, 600 mg: 56%, 1200 mg 60%
  - Weitere Verbesserungen: Haut score (200 und 1200 mg), Arzturteil global (600 und 1200 mg), BILAG, Gelenkschwellungen
  - SAE: 17,6% Placebo, 18,3% Verum
  - Mehr Herpes zoster im Verumarm

Kamashta M et al. Annals Rheum Dis 2016 1909-1916

## Antiphospholipidsyndrom

- Pos. Antiphospholipid Ak
  - mit
- Venösen/ art. Thrombosen u/o
- Schwangerschaftskomplikationen

# APS und Hydroxychloroquin

- HCQ empfohlen für Lupuspat. mit APS
- Reduziert aPI Ak
- Kleine prospektive Studie: Vit. K Antagonisten mit/ohne HCQ bei primärem APS mit venösen Thrombosen: über 36 Monate
  - 6/ 20 TVT unter Vit. K Antagonisten (30%)
  - Keine TVT in der Vit. K Antagonisten + HCQ Gruppe
- Neue, größere Studie nötig, läuft
- Schmidt-Tanguy A et al. J Thromb. Haemost 2013, 1927-1929

## APS und Hydroxychloroquin in der Schwangerschaft

- HCQ empfohlen für Lupuspat. mit APS in der Grav.
- Auch bei primärem APS erwägen? (Belizna C. Autoimmune Rev 2014)
- Keine Evidenz:
  - Kohorte von Lupuspat.
  - Keine Adjustierung nach anderen Med. (Heprin, ASS etc.)
    - 4/ 14 (29%) Aborte unter HCQ
    - 6/ 24 (25%) Aborte ohne HCQ
  
- Datenlage sehr dürftig
- Nicht empfohlen bei primärem APS
  
- Sciascia S. et al. J Thromb. Haemost 2016 286 -290

## APS und Schwangerschaftsausgang

- Register: geburtshilfliche Komplikationen bei APS 2010 bis 2016
- 257 Schwangerschaften
  - 34% mindestens 2 Ak, 10% „Tripel Positivität“
- Komplikationen 52%
- Lebendgeburten 77%, davon 90% Heparin + ASS
- Bei Totgeburten/ Aborten: 70% Heparin + ASS
  
- Tripel Positivität = Risikomarker für Komplikationen
- ASS und Heparin senken das Risiko
  
- Alijotas- Reig et al. Autoimmune Rev. 2015 (387-395)

# APS und DOAKs

- Bei bestehender Indikation TVT oder LAE (nicht geprüft):
    - erwägen, wenn KI, schlechte Kontrolle oder Verträglichkeit v. Vit.K Antag.
  - RAPS Studie:
    - 110 Pat., nicht verblindet, 1:1 Rivarox vs. VKA, 240 Tage
    - Primärer Endpunkt: in vitro Gerinnungsparameter
    - Sekundärer Endpunkt: thrombembolische Ereignisse gleich
    - Blutungen gleich
  - Metaanalyse von insges. APS 99 Pat. mit DOAK Therapie
    - Rivaroxaban > Dabigatran > Apixaban
    - 17% Rezidive
    - Komplikationen etwa wie bei VKA
- 
- Cohen H et al.: Lancet Haematol 2016 426-436
  - Erkan D et al.: Autoimmun Rev 2014 685-96
  - Yazici A et al. Arthritis rheumatol 2016 68 (suppl) 10

# primäres Sjögren Syndrom

## primäres Sjögren Syndrom

- (schon wieder) neue Klassifikationskriterien bei SS ACR/ EULAR
- Keine Bildgebung (Sono)
- Mindestens 4 Krit. erfüllt: SS
- Einfach

	score
Nachweis von SS-A (Ro) Ak	3
Fok. lymphozytäre Sialadenitis: > 1 Foci/ 4 mm	3
Okuläre Färbetest pathologisch (BR oder v. Bijst)	1
Schirmer < 5 mm in 5 min	1
Unstim. Speichelflussrate < 0,1 ml/min	1

- Neu:
  - SS-B = La fehlt, ANA und RF raus
  - Schwelle für okuläre Färbungen angehoben
  - Keine subjektiven Symptome
- Shiboski et al.: Ann Rheum Dis 2017 9-16



## primäres Sjögren Syndrom Therapie Mixture

- Augentrockenheit: autologe Serumtropfen gut als Tränenersatz (1)
  - Zahnimplantate bei SS möglich (2)
  - Fluoridgel alle 3 Monate schützt bei pSS nicht vor Karies (3)
  - CyA (2 mg/ Kg) bei SS nach 16 Wochen: wirksam auf Gelenkentzündungen, sicca nicht beeinflusst (4)
  - Rituximab: kein Effekt auf sicca Sympt., aber auf Fatigue? (5)
    - bei ILD wirksam?: (n=10)
    - Schlechte Evidenz bei pSS
  - Abatacept bei RA Pt. mit sek. Sjögren (ROSE Studie) (6)
    - Speichelvolumen, Schirmertest sign. besser
- 
- (1): Mahelkova G et al.: Clin Exp Optom 2016
  - (2): Korfage A et al.: Clin implant Dent Relat Res 2016 937-945
  - (3): Xin W et al.: BMC oral health 2016 102
  - (4): Kedor et al.: Clin Rheumatol 2016 2203-2210
  - (5): Chen MH et al.: Exp Rheumatol 2016 1077 -1084
  - (6): Haacke EA et al.: Clin Exp Rheumatol 2016 epub ahead of print

## primäres Sjögren Syndrom/ neonatales Lupus Syndrom

- Französisches Register: angeborener AV Block (cHB)
  - Register 2000 bis 2014: 214 bei 195 Müttern, 99% SS-A+, 74% unbekannt
  - Diagnose median 23. SSW, 94% AV-Block III.°, sonst II.° oder int.
  - 7 Jahres follow up: 148 der 187 lebend Geborenen
    - 79% PM
    - 19% DCMP
  - 23% gestorben (pränatal durch Abbruch oder Fruchttod, postnatal DCMP)
  - Behandlung der Feten mit fluorierten Steroiden (4 mg Dexamethason über 10 bis 126 Tage) hatte keinen Effekt auf cHB, Überleben, DCMP
- 
- Levesque K et al. Autoimmun Rev 2015,1154-1160

## Rheumatische Erkrankungen und Schwangerschaft

Reduktion des Rezidiv Risikos eines cardialen nLS bei mütterlicher Hydroxychloroquintherapie in der Schwangerschaft  
3 Register, retrospektiv

Izmirly et al. Circulation 2012, Phoon CK Congen Heart Dis 2012

Mechanismus? Toll like receptor- Signalwege: Einfluß von HCQ  
257 Schwangerschaften bei SS-A+ Frauen mit früheren cardialem nLS  
40 mit, 2017 ohne HCQ (10 Wochen vor Gestation eingeleitet)

**Rezidiv nLS: 19%**  
3 von 40 Feten **mit HCQ (7,5%)**  
46 von 2017 **ohne HCQ (21%)**  
Reduktion um 64%

Kindstod: unter HCQ: keiner  
ohne HCQ 10 (21%)

**HCQ protektiv, ivIgG nicht protektiv**

Izmirly et al. 2010

# systemische Sklerose

## systemische Sklerose Mixture 1

- Morphea und sScI: 2 Krankheiten (1)
- Kalzinosen?
  - Entfernen! (2)
  - Lokale Thiosulfatinjektionen (3)
  - Extracorporale Stoßwellen (4)
  - Ca Antagonisten, Perfusionsverbesserung (6)
- Erbliches Risiko der sScI für Verwandte 1.° (5)
  - 23 Millionen Versicherte Taiwan
  - Risiko 0,08%
  - Vgl. zur Gesamtbevölkerung: 10x erhöht
  - Risiko für RA, SLE, pSS, Myositis, Psor. erhöht

- (1): Lipsker D et al.: Clin Exp Rheumatol 2015, 23-25
- (2): Valenzuela A et al.: Curr Opin Rheumatol 2015, 542-548
- (3): Baumgartner- Nielsen et al.: Acta Derm Venereol 2016, 257-258
- (4): Blumhardt et al.: Clin Exp Rheumatol 2016 177-180
- (5): Kuo CF et al: Arthritis Res Ther , 231
- (6): Baron M et al.: Rheumatology 2016, 2148-2155

## systemische Sklerose Mixture 2

- Statine: wirksam (1)
    - Raynaud, allg. Gesundheitsscore, dig. Ulzera gebessert
  - Keine Antikoagulation bei PAH
    - Erhöhen Sterblichkeit! (2)
  - Kombinationstherapie bei PAH sinnvoll (3)
    - Registerstudie n=98
    - Endotelinblocker/ PDE Hemmer/ Kombination
    - Tod innerhalb von 3 Jahren
      - EB 41%
      - PDE Hemmer: 7%
      - Kombination: 6%
- 
- (1): Ladak K et al.: Annals Rheumat 2015, 274-277
  - (2): Preston IR et al.: Circulation 2015, 2493-2411
  - (3): Lammi et al.: Arthritis Rheumatol 2015,

## systemische Sklerose

- Britische Leitlinien zur Therapie der systemischen Sklerose (1)
  1. Patienten frühzeitig in Zentren überweisen
  2. Pat. mit früher diffuser sScl sollten Immunsuppressiva empfohlen werden, wie MTX, MMF oder i.v. Cyc, ggf. im Verlauf auch Stammzell Tx
  3. Hautmanifestation: MTX, MMF, ggf. Cyc, ggf. Rtx
  4. nach Cyc: Erhaltung mit Aza oder MMF
  5. digitale Ulzera: PDE V Hemmer vor Prostacyclinen
  6. bei ILD: Cyc oder MMF
- (1): Denton CP et al.: Rheumatology (Oxford) 2016, 1906-1910

## systemische Sklerose und HRSt

- Prospektive Kohortenstudie an 100 Pat. Mit Verdacht auf card. Beteil. (1)
  - LZ EKG
    - 56: auffällig: 24% VES
    - Anzahl parallel zur Verschlechterung der LVEF
  - Innerhalb von 23 Monaten starben 5 Pat., bei 2: ICD
    - Alle hatten deutliche Arrhythmien
    - Bei mehr als 1190 VES: Risiko massiv erhöht (Sens. 100%, Spez. 83%)
    - Hohe Troponin T- Werte prädiktiv

- (1): De Luca et al.: PLoS One 2016, e 0153012



## Therapie der ILD bei systemischer Sklerose

- Scleroderma lung study. II (1)
  - 2 Jahre
  - Doppelblind, randomisiert
  - Arm A: orales Cyc (2 mg/kg/d) über 1 Jahr, weiter 1Jahr Placebo
  - Arm B: MMF bis 2x1500 mg/d für 2 Jahre
  
  - Ergebnisse:
    - Verbesserung in % der FVC vergleichbar in beiden Gruppen
    - TDI (Dyspnoe Index) und MRSS in beiden Armen gebessert, tendentiell besser im Cyc Arm
    - Weniger Therapieabbrüche bei MMF
    - Weniger Zytopenie unter MMF

- (1): Clements P et al.: Arthritis Rheum

## Therapie der ILD bei systemischer Sklerose

- Azathioprin vs. MMF bei ILD der sScI (1)
  - 22 MMF, 49 Aza
  - LuFu unter MMF und Aza stabil
  - Aza schlechter verträglich

- (1): Owen C et al.: Clin Exp Rheumatol 170-106

## Tocilizumab bei systemischer Sklerose

- FaSScinate Studie: Toci bei früher diff. sScI (1)
  - doppelblind, multizentrisch, placebokontr.
  - 48 Wochen Toci sc. (n=43) vs. Placebo (n=44)
  - Nach 24 Wochen MRSS besser um 4 Punkte (Toci), 1 Punkt (Plac): n.s.
  - Nach 48 Wochen gleicher Trend, n.s.
  - LuFu sign. weniger schlechter unter Toci (24 und 48 Wochen)
  - NW > 90% aller Pat., schwere NW Toci 16%, Plac 5%
  - 1 Todesfall unter Toci
- Größere Studie (ILD) folgt
- (1): Khanna D et al.: Lancet 2016, 2630-2640

## Rituximab bei systemischer Sklerose

- Keine kontrollierten Studien
  - Beobachtungsstudie I über 4 Jahre (1)
    - 51 sScI Pat., 18 konv. Therapie (10 MMF, 2 Aza, 6 MMF), 33 Rtx
    - Rtx Pat.: sign. Anstieg der FVC
    - Andere nach 2 Jahren keine Veränderung der FVC
    - Rtx Pat. bis 7 Jahre: höhere FVC als Ausgangswert
    - Konv. Therapie: FVC verschlechtert ( $p < 0,01$ )
    - Hautscore in bd. Gruppen besser, Effekt bei Rtx höher
    - NW gleich
  - Beobachtungsstudie II (2)
    - 10 Pat. mit sScI 5 frühe, 5 späte, schwere
    - Alle stabilisiert in (vorher verschlechterten) LuFu
    - Haut bei früher sScI besser
- 
- (1): Daoussis E et al.: Semin Arthritis Rheum 2016, 131
  - (2): Vilela VS et al.: Rev Bras Rheumatol Engl Ed 2016, 458-463