

Persönliche PDF-Datei für
C. Fiehn

Mit den besten Grüßen vom Georg Thieme Verlag

www.thieme.de

Polymyalgia rheumati- ca und Riesenzellerteriitis: Steroidsparende Therapie mit Immunsuppressiva und Biologika

DOI 10.1055/s-0034-1383659
Akt Rheumatol 2014; 39: 245–251

Nur für den persönlichen Gebrauch bestimmt.
Keine kommerzielle Nutzung, keine Einstellung
in Repositorien.

Verlag und Copyright:
© 2014 by
Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
ISSN 0341-051X

Nachdruck nur
mit Genehmigung
des Verlags

 **Thieme**

Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis: Steroidsparende Therapie mit Immunsuppressiva und Biologika

Glucocorticoid-sparing Therapy with Immunosuppressives and Biological Drugs for Polymyalgia Rheumatica and Giant-cell Arteriitis

Autor

C. Fiehn

Institut

ACURA-Kliniken, Rheumazentrum Baden-Baden, Baden-Baden

Schlüsselwörter

- Immunsuppressiva
- Biologika
- Polymyalgia rheumatica
- Riesenzellarteriitis

Key words

- immunosuppression
- biologics
- polymyalgia rheumatica
- giant-cell arteriitis

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1383659>
 Akt Rheumatol 2014; 39: 245–251 © Georg Thieme
 Verlag KG Stuttgart · New York
 ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Prof. Christoph Fiehn
 ACURA-Kliniken
 Rheumazentrum Baden-Baden
 Rotenbachtalstraße 5
 76530 Baden-Baden
 Tel.: +49/7721/352 401
 Fax: +49/7721/352 490
 c.fiehn@acura-kliniken.com

Zusammenfassung

Glukokortikoide (GC) sind hochwirksame Medikamente zur Behandlung der Polymyalgia rheumatica (PMR) und der Riesenzellarteriitis (RZA), haben aber auch eine hohe Rate an unerwünschten Wirkungen. Gleichzeitig kommt es im Behandlungsverlauf häufig zu Rezidiven der Erkrankung. Der Einsatz von immunsuppressiven Substanzen zur GC-Einsparung und besserer Kontrolle der Entzündung ist deswegen häufig notwendig. Die beste Evidenz gibt es für Methotrexat (MTX), welches in mehreren kontrollierten Studien bei PMR einen guten GC-sparenden Effekt gezeigt hat. MTX wird auch für die RZA eingesetzt, bei dieser Erkrankung sind die Daten jedoch uneinheitlich. Als Reservemedikament mit der Evidenz aus einer sehr kleinen kontrollierten Studie bei PMR und RZA gilt Azathioprin, während Leflunomid und verschiedene andere Immunsuppressiva nur in Einzelfallberichten als wirksam beschrieben wurden. Neu ist der Einsatz von Biologika in dieser Indikation. Fallsammlungen berichten von einer guten Wirkung von TNF-Inhibitoren und dem IL-6-Rezeptor-Hemmstoff Tocilizumab bei therapierefraktären Fällen der RZA. Für Tocilizumab läuft derzeit eine prospektive, randomisierte Studie bei RZA. Der Einsatz von TNF-Inhibitoren primär zur GC-Einsparung bei RZA hat sich dagegen in prospektiven randomisierten Studien nicht bewährt.

Rationale für eine Therapie mit Immunsuppressiva und Biologika bei PMR und RZA

Glukokortikoide sind mit Abstand die wichtigste Substanzgruppe in der Behandlung der PMR und RZA und werden mit dem Ziel gegeben die Krankheitssymptome und die laborchemische Entzündung in der 1–2 jährigen Behandlungsphase möglichst durchgehend und komplett zu

Abstract

Treatment of polymyalgia rheumatica (PMR) and giant cell arteriitis (GZA) with glucocorticoids (GC) is associated with a high rate of adverse events. At the same time flares of the disease are frequent. Therefore, immunosuppressive drugs which help to reduce GC doses and improve control of inflammation are frequently needed. The best evidence exists for methotrexate (MTX), which has shown favourable effects as a GC-sparing agent in PMR. MTX is used for GCA as well. However, for this indication the data are heterogeneous. A second-line drug with evidence from a small controlled clinical trial is azathioprine, while leflunomide and different other immunosuppressive drugs were shown to be effective only in case reports. A novel approach is the use of biological drugs in this indication. Case series report about good effects of TNF-inhibitors and the inhibitor of IL-6-receptor tocilizumab in refractory cases of GCA. Tocilizumab is currently being investigated in a prospective, randomised clinical trial in GCA. The primary use of TNF-inhibitors as a GC-sparing agent in GCA however has not been shown to be effective in prospective randomised trials.

unterdrücken. Gleichzeitig sollten aber durch eine möglichst optimale Dosisanpassung der Therapie hohe kumulative Dosen und damit unerwünschte Wirkungen der Glukokortikoide vermieden werden. Beide Ziel werden in der täglichen Praxis oft nur ungenügend erreicht: Eine prospektive Untersuchung von Salvarani et al. [1] hat gezeigt, dass 50% der Patienten mit PMR bei einer konventionellen Therapie mit Glukokortikoiden (Initialdosis im Mittel: 17,5 mg/d) Rück-

Tab. 1 Klinische Studien zur Therapie der PMR mit Immunsuppressiva und Biologika. (GC = Glukokortikoide, PMR = Polymyalgia rheumatica, RZA = Riesenzellarthritis, AZA = Azathioprin, MTX = Methotrexat; W = Woche; M = Monate; -> = Dosissteigerung; O = im Mittel)

Substanz	Dosis	Beginn	n	Ergebnis	Referenz
<i>Randomisierte, kontrollierte-Studien</i>					
MTX p. o.	7,5 mg/w über 047W	Diagnoses-stellung	40	Identische Rückfallraten und kum. GC-Dosen in Verum + Plazebo	Van der Veen 1996 [5]
MTX i. m.	10mg/w über 52-96W	Beginn GC-Ther. (Nach NSAR-Versagen)	24	Geringere Rückfallraten (50 vs. 100%) und kum. GC-Dosis (1,8 vs. 3,2g) in MTX vs. Kontrollgruppe (nicht verblindet)	Ferraccioli 1996 [6]
MTX p. o.	10mg/w über 24-76W	Diagnoses-stellung	62	Geringere Rückfallraten (47 vs. 73%) und mittlere GC-Dosis (2,1 vs. 3.0 g) in Verum vs. Plazebo, aber gleiche kum. GC-Dosen	Caporali 2004 [7]
Infliximab i. v.	3mg/kg über 52W	Diagnoses-stellung	47	Identische Rückfallraten und kum. GC-Dosen in Verum + Plazebo bei PMR	Salvarani [23] 2007
Infliximab i. v.	5 mg/kg über 22W	≥ 2 Jahre PMR und ≥ 5-7,5mg/d Pred.	22	Nur Tendenz (nicht signifikant) zu niedrigeren kumulativen GC-Dosen und selteneren Schüben in der Verum-Gruppe vs. Plazebo	Martinez-Taboada 2010 [22]
AZA p. o.	150mg/d über 36-52W	Remission > 3M aber ≥ 5mg/d Pred.	20	Geringere kumulative GC-Dosis (1,9 vs. 4,2g) in Verum vs. Plazebo	De Silva 1986 [37]
<i>Prospektive Kohortenstudie</i>					
MTX p. o.	7,5 -> 12,5mg/w über 36W	Längere PMR aber 10-20mg/d Pred.-Bedarf	43	Kein GC-sparender Effekt, keine Kontrollgruppe	Feinberg 1996 [38]

fälle erlitten und 25,5% sogar mehrere. Andere Autoren kamen auf ähnliche Ergebnisse [2]. Persistierend hohe Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) und Interleukin (IL)-6 im Serum waren prädiktiv für einen Rückfall [1]. Diese Rückfälle der Erkrankung erfordern jeweils Dosiserhöhungen der Glukokortikoide. Außerdem ist die Therapiedauer mit Glukokortikoiden zwar meist auf 1-2 Jahre beschränkt, in einzelnen Patienten sind jedoch jahrelange Therapien notwendig [3,4]. Die Glukokortikoiddosen, die durch wiederkehrende Dosiserhöhungen und prolongierte Therapiephasen erreicht werden, führen jedoch häufig zu unerwünschten Wirkungen und Toxizitäten der Therapie. Es wurde daher schon früh der Bedarf für Therapien gesehen, die helfen die kumulative Steroiddosis einzusparen und eine optimalere Remissionsinduktion zu erzielen. Dafür wurden über die Jahrzehnte verschiedene immunmodulierende oder immunsuppressive Substanzen in Fallserien und klinischen Studien erprobt. In neuerer Zeit sind dazu noch klinische Studien und Einzelfallberichte mit Biologika, insbesondere TNF-Inhibitoren und dem IL-6-Inhibitor Tocilizumab, hinzu gekommen.

Methotrexat

Methotrexat (MTX) ist ein überaus bewährtes Medikament zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis. Es wurde in mehreren randomisierten, kontrollierten klinischen Studien sowohl bei der PMR wie auch der RZA als steroidsparendes Agens untersucht. Bei der PMR (Tab. 1) hatte eine Studie von van der Veen et al. [5] zunächst keinen signifikanten Effekt von MTX zeigen können. In dieser Studie war MTX mit durchgehend 7,5 mg p.o. 1x/Woche wahrscheinlich unterdosiert. 2 weitere Studien von Ferraccioli et al. [6] und Caporali et al. [7] wurden jeweils mit 10 mg 1x/Woche etwas höhere Dosen von MTX benutzt. In diesen beiden Studien konnte jeweils eine signifikante und durchaus deutliche Reduktion der Rückfallrate durch die Therapie mit MTX gezeigt werden. In der Studie von Ferraccioli et al., in der MTX intramuskulär injiziert wurde, konnte auch eine signifikante Reduktion der kumulativen GC-Dosis durch MTX erreicht

werden, während sie in der Studie von Caporali et al. nur für die mittlere GC-Dosis zu traf. Das härteste Zielkriterium, nämlich die Reduktion von GC-bedingter Toxizität durch eine Ergänzung von MTX, konnte jedoch in keiner der Studien eindeutig belegt werden, auch wenn dies durch den engen Zusammenhang mit der kumulativen GC-Dosis zu vermuten ist. Zusammen gesehen werden die Studien jedoch als Beleg dafür gesehen, dass MTX in einer Dosis von mindestens 10 mg/Woche zur Steroideinsparung bei der PMR eingesetzt werden kann. Dies wird auch in einer Metaanalyse der klinischen Studien zur medikamentösen Therapie der PMR so gesehen [8], die Autoren schlagen vor, dass MTX nach der Beendigung der GC-Therapie noch für 6-12 Monate als Monotherapie fortgeführt wird. Heute würde man, analog zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis, bei fehlenden Kontraindikationen eine Startdosis von 15 mg MTX pro Woche wählen und die Dosis ggf. noch nach oben anpassen.

Bei der RZA ist die Studienlage uneinheitlicher (Tab. 2). Obwohl eine Studie von Jover et al. [9] die Reduktion von Rückfällen und eine Verminderung der kumulativen GC-Dosis zeigte, so war dieses eindeutige Ergebnis in 2 weiteren Studien von Hoffman et al. [10] und Spiera et al. [11] so nicht mehr reproduzierbar. In beiden Studien wurde MTX in der Dosis allmählich angepasst und Dosen von 10-15 mg/Woche (bis 20 mg) erreicht. Mahr et al. haben darauf eine Patienten-individuelle Meta-Analyse der Daten aller Studien durchgeführt [12]. Sie kommen bei der Auswertung aller 161 Patienten der Studien zu dem Schluss, dass MTX das Risiko eines ersten Rückfalles um 35% und den eines 2. Rückfalles um 51% reduziert. Es wurde außerdem festgestellt, dass der Effekt von MTX erst nach einer Therapiedauer von 24-36 Wochen messbar wird. Die Autoren schließen aus dem Ergebnis, dass ein, wenn auch moderater, MTX-Effekt bei der RZA nachweisbar ist. Es müssen jedoch 4 Patienten mit MTX behandelt werden um einen ersten Rückfall zu verhindern. Trotzdem können diese Ergebnisse als Beleg dafür genommen werden, dass MTX ein GC-sparendes Agens in der RZA ist. Die Gabe von MTX, üblicherweise in einer initialen Dosis von 15 mg/Woche, wird empfohlen, wenn eine ausreichende Reduktion der GC-Dosis nicht möglich ist oder aber gehäuft Rezidive auftreten.

Tab. 2 Klinische Studien zur Behandlung der Riesenzellarteriitis mit Immunsuppressiva und Biologika als primäre Ergänzung der Standardtherapie mit GC; (GC = Glukokortikoide, PMR = Polymyalgia rheumatica, RZA = Riesenzellarteriitis, AZA = Azathioprin, MTX = Methotrexat; W = Woche; M = Monate; -> = Dosissteigerung; Ø = im Mittel)

Substanz	Dosis/Dauer	n	Ergebnis	Referenz
<i>Randomisierte, kontrollierte-Studien</i>				
MTX p. o.	10 mg/W über 96W	42	Geringere Rückfallraten (45 vs. 84%) und kum. GC-Dosis (4,2 vs. 5,5g) in MTX vs. Kontrollgruppe	Jover 1996 [9]
MTX p. o.	7,5 -> 15mg/w (KG-adaptiert, Ø15mg/W) über 52W	98	Identische Rückfallraten und kum. GC-Dosen in Verum + Plazebo	Hoffman 2002 [10]
MTX p. o.	7,5 -> 20mg mg/W über 52-104W	21	Identische Rückfallraten und kum. GC-Dosen in Verum + Plazebo	Spiera 2001 [11]
Infliximab i. v.	5mg/kg über 12M	44	Identische Rückfallraten und kum. GC-Dosen in Verum + Plazebo	Hoffman 2007 [24]
Adalimumab s. c.	40mg alle 2W über 10W	20	Identische Rate an Remissionen und kein steroidsparender Effekt durch Verum vs. Plazebo	Mariette 2011 [25]
Cyclosporin A	2mg/kg KG	60 22	Kein steroidsparender Effekt	Schauvelberger 1998 und 2006 [13, 14]
<i>Metaanalyse der individuellen Patienten (aus Jover, Hoffman, Spiera)</i>				
MTX p. o.	7,5 -> 15mg/W über 18-24M	161	Reduktion des Risikos für den 1. Rückfall um 30% und 2. Rückfall um 51% und der kumulativen GC-Dosis um 27% durch Gabe von MTX. Chance auf Absetzen von GC ist mit MTX um das 2,8-fache höher.	Mahr 2007 [12]

Azathioprin

Azathioprin (AZA) ist ein Purin-Antagonist der seit den 1970er-Jahren im Einsatz zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen und gegen Transplantatabstoßungen ist. Außer MTX ist AZA das einzige Immunsuppressivum, was in einer randomisierten, Plazebokontrollierten klinischen Studie in der Behandlung der PMR und der RZA getestet wurde, und damals einen positiven steroidsparenden Effekt zeigen konnte. Allerdings hatte diese Studie erhebliche methodische Mängel die die Interpretation erschweren. Zunächst war die Patientenzahl von vornherein gering: nur 31 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen und von diesen schieden 11 vorzeitig aus, sodass nur 20 Patienten ausgewertet werden konnten. Es wurden PMR und RZA zusammen ausgewertet (initial 22 Patienten mit PMR und 9 mit RZA). Die Patienten hatten vor Eintritt eine Remission der Erkrankung erreicht, benötigten aber Prednison Dosen von mind. 5mg/d. Dabei war die Krankheitsdauer von im Mittel 2,4 Jahren ungewöhnlich lang. Das Ziel der Therapie war eine Reduktion der GC-Dosis durch Gabe von 150 mg AZA/d im Vergleich zu Plazebo. Nach einer Beobachtungsdauer von 9 Monaten bis zu einem Jahr war in der verbleibenden Gruppe der Patienten mit AZA die kumulative Prednison dosis mit 1,9g signifikant niedriger als in der Plazebogruppe (4,2g). Auch wenn diese Studie in ihrer Aussagekraft sicher erheblich Limitation hat, so hat sich AZA doch weitgehend als primäre Alternative zu MTX als steroidsparende Substanz durchgesetzt. Die Vorteile liegen dabei in der im Gegensatz zu MTX unproblematischen Gabe bei leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz, aber auch in der auch sonst insgesamt meist guten Verträglichkeit, der großen Erfahrung mit dieser Substanz und dem niedrigen Preis.

Andere Immunsuppressiva und immunmodulierende Substanzen

Cyclosporin A (CsA) ist wie AZA ein potentes Immunsuppressivum, was bereits seit Jahrzehnten in der Transplantationsmedizin eingesetzt wird, aber auch die Zulassung der Therapie

verschiedener Autoimmunerkrankungen hat. In einer offenen, kontrollierten randomisierten Studie wurde es 1998 als GC-sparende Substanz bei der RZA getestet [13,14]. In dieser Studie hatte CsA keinen zusätzlichen Effekt zu Prednison. Obwohl Substanzen wie Leflunomid (LEF) oder Mycophenolat Mofetil (MMF) seit Langem in verschiedenen rheumatologischen Indikation eingesetzt werden, so sind Fallberichte kaum und klinische Studien zum Einsatz bei der PMR oder RZA in der medizinischen Literatur gar nicht zu finden. Bei der klinisch und histologisch mit der RZA des Älteren eng verwandten Takayasu-Arteriitis (TA) wurde jedoch der erfolgreiche Einsatz von MMF bei 3 Patienten mit erhöhtem GC-Bedarf beschrieben [15]. Bei diesen Patienten führte die Gabe von MMF zur Reduktion der Entzündung und Verbesserung der ischämischen Symptome. Ebenfalls bei der TA wurde LEF in einer prospektiven Beobachtungsstudie erprobt [16]. Während vor Therapiebeginn mit LEF 20 mg/d 93% der Patienten eine aktive Erkrankung hatten so lag nach im Mittel 9,1 Monaten diese Rate nur noch bei 20%. Prednison konnte im Mittel von 34 mg/d auf 13,9 mg/d reduziert werden. Die Autoren schließen daraus, dass LEF unter Umständen einen steroidsparenden Effekt bei der TA hat.

Diese erfolgreichen Fallbeobachtungen des Einsatzes von MMF und LEF bei der TA lassen nur beschränkte Aussagen über den möglichen Einsatz bei PMR und RZA zu. In Einzelfällen werden diese Substanzen aber trotzdem eingesetzt. Der Autor dieses Artikels hat insbesondere mit LEF positive Erfahrungen bei refraktären Formen der RZA. Einen vergleichbaren GC-sparenden Effekt wie die bewährteren Substanzen MTX oder AZA kann man zumindest durch den Wirkmechanismus vermuten.

In schweren, besonders therapierefraktären und organgefährdenden Fällen der RZA wird immer wieder Cyclophosphamid eingesetzt (• Tab. 3). Dies geht auf Einzelfallberichte bei solchen Indikationen bereits aus den 1990er-Jahren zurück [17,18], wenn auch größere Fallsammlungen oder Studien bisher fehlten. 2011 haben Henes et al. erstmals eine größere Fallsammlung zum Einsatz von Cyclophosphamid bei der Großgefäßvaskulitis publiziert, von denen 6 Patienten eine RZA und 4 eine TA hatten [19]. Bei 8/10 kam es unter einer Cyclophosphamid-Bolustherapie zu einer anhaltenden Remission der Erkrankung,

Tab. 3 Therapieversuche bei therapierefraktären Fällen von RZA und PMR mit Biologika (Fallsammlungen). (GC = Glukokortikoide, PMR = Polymyalgia rheumatica, RZA = Riesenzellarteriitis, AZA = Azathioprin, MTX = Methotrexat; MMF = Mycophenolat Mofetil; TA = Takayasu-Arteriitis, PET = Positronen-Emissions-Tomografie).

Substanz	Dosis	n	Status der Pat.	Ergebnis	Referenz
Tocilizumab	8 mg/kg i. v. 1x/M	3xRZA	Hoher GC-Bedarf (> 30 mg Predn./d) bei Unwirksamkeit oder Intoleranz von MTX/AZA oder MMF	Rasches Ansprechen bei 3/3 Patienten mit Prednison ≤ 7,5 mg/d, Normalisierung der PET-Aktivität bei 2/2 Pat.	Beyer 2011 [39]
Tocilizumab	8 mg/kg i. v. 1x/M	2xRZA, 2xTA	Hoher GC-Bedarf	Gutes Ansprechen bei 4/4 Pat. mit Verbesserung der PET-Aktivität bei 4/4 Pat.	Salvarani 2012 [28]
Tocilizumab	8 mg/kg i. v. 1x/M	1xRZA	Hoher GC-Bedarf trotz MTX	Reduktion der GC möglich	[Vinit 2012] [40]
Tocilizumab	8 mg/kg i. v. 1x/M	4xRZA 2xTA 1xPMR	hoher GC-Bedarf, 6/7 Pat. nach vorangegangenen Immunsuppressiva oder Infliximab	Verschwinden der klinischen Zeichen bei 7/7 Pat., GC-Bedarf von Ø18,3 auf 4,9 mg/d	Unizony 2011 [27]
Tocilizumab	8 mg/kg i. v. 1x/M	2xRZA	Hoher GC-Bedarf trotz MTX-Therapie	Normalisierung der Entzündung und Reduktion des GC-Bedarfs auf 5 mg Predn./d	Sciascia 2011 [41]
Tocilizumab	8 mg/kg i. v. 1x/M	2xTA	Therapierefraktäre TA	Verschlechterung der Aortitis im MRT	Xenitidis 2013 [42]
Etanercept	25 mg s. c. 2x/W	6xPMR	Hoher GC-Bedarf von 7,7-10 mg/d	Gutes Ansprechen und Reduktion von Predn. Ø 8,75 auf 2,5 mg/d	Catanoso 2007 [43]
Infliximab	3 mg/kg i. v.	4xRZA	Langjährige RZA mit hohem GC-Bedarf von 7,5-12,5 mg/d	Komplettes Ansprechen bei 3 von 4 Patienten mit Absetzen der GC nach 4. Infusion	Cantini 2001 [44]
Infliximab	3 mg/kg i. v.	4xPMR	Hoher GC-Bedarf von 7,5-12,5 mg/d	Komplettes Ansprechen bei 3 von 4 Patienten und Reduktion von Prednison auf 5 mg/d	Salvarani 2003 [45]
Cyclophosphamid	750 mg/m ² i. v. alle 3 Wochen initial	10xGroßgefäßvaskulitis	Hoher GC-Bedarf oder Organgefährdende Stenosen	Komplettes Ansprechen und Normalisierung des PET bei 8 von 10 Pat., 1x passageres Ansprechen	Henes 2011 [19]
Cyclophosphamid	-	1xRZA	Therapieresistenz auf GC	Besserung durch GC und Cyclophosphamid	De Vita 1992 [17]
Cyclophosphamid	-	1xRZA	Cerebrale Ischämie durch RZA (histol. gesichert)	Besserung durch GC und Cyclophosphamid	Büttner 1994 [18]

wobei aber eine Erhaltungstherapie mit GC und Immunsuppressiva notwendig war. Ein 9. Patient hatte einen Rückfall nach 21 Monaten und ein Patient zeigte kein Ansprechen. Eine andere Fallsammlung von 6 Patienten mit TA bei denen Cyclophosphamid p. o. gegeben wurde, zeigte bei 4 der 6 Patienten eine Remission als Resultat der Therapie [20]. Patienten mit RZA waren jedoch nicht unter den behandelten. Der Einsatz von Cyclophosphamid ist wegen potentiell erheblicher Toxizität stets kritisch abzuwägen. Gerade bei Aortenbefall mit Gefahr der Aneurysmabildung oder Ruptur kann Cyclophosphamid in refraktären Fällen aber indiziert sein.

TNF-Inhibitoren

Eine ganze Reihe von Einzelfallberichten bei therapierefraktären Patienten mit RZA ließ Anfang der 2000er die Hoffnung aufkommen, dass TNF-Inhibitoren eine neue wirksame Substanzgruppe zur Behandlung der PMR oder der RZA sein könnten (• Tab. 3). Die Rationale für eine TNF-inhibitorische Therapie ergibt sich aus dem vermehrten Nachweis von TNF-alpha in der vaskulären Entzündung und der starken Aktivierung von Makrophagen, den Hauptproduzenten von TNF-alpha. Insbesondere Infliximab konnte in verschiedenen Fallsammlungen sehr gute Effekte zei-

gen. Dies beschränkte sich nicht nur auf die RZA, sondern auch auf noch größere Fallsammlungen bei TA. So konnte Hoffman et al. 2004 bei 14 von 15 Patientinnen mit therapierefraktären Verläufen der TA ein Ansprechen durch Infliximab oder Etanercept erreichen [21]. Diese Ergebnisse waren der Anlass in jeweils 2 randomisierten und Plazebokontrollierten klinischen Studien Infliximab in der Behandlung der PMR [22,23] sowie Infliximab und Adalimumab [24,25] zur Therapie der RZA zu untersuchen. In der Studie von Martinez-Taboada et al. [22] wurden PMR-Patienten behandelt welche eine Krankheitsdauer von mind. 2 Jahren hatten und mehr als 5–7,5 mg Prednison benötigten. Eine Therapie mit 5 mg/kg i. v. über 22 Wochen sollte eine Dosisreduktion des GC ermöglichen und die Erkrankung besser kontrollieren. In den übrigen 3 Studien [22–25] wurde der TNF-Inhibitor bei der Primärdiagnose zu dem GC ergänzt und die Wirkung auf den GC-Bedarf und die Rate der Remissionen bzw. Schübe untersucht. In allen Studien wurde das primäre Ziel nicht erreicht: Weder bei der PMR noch bei der RZA ließ sich eine signifikante Einsparung der kumulativen GC-Dosis oder eine Reduzierung von Entzündungsschüben oder vermehrten Remissionen durch die Therapie mit dem TNF-Inhibitor zeigen. Die Evidenz zum Einsatz von TNF-Inhibitoren bei der PMR und der RZA basiert daher bisher nur auf positiven Fallberichten. In Einzelfällen kann ihr Einsatz aber weiterhin gerechtfertigt sein.

Tocilizumab (TCZ)

IL-6 scheint eine wichtige pathophysiologische Rolle sowohl bei der PMR wie auch bei der RZA zu spielen. TCZ ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den humanen IL-6-Rezeptor und ist zugelassen zur Therapie der rheumatoiden Arthritis. Bisher existieren noch keine Ergebnisse von klinischen Studien zur Behandlung der PMR oder RZA mit TCZ. Verschiedene Fallsammlungen zeigen jedoch in allen berichteten Fällen von PMR (Tab. 3) ein sehr gutes Ansprechen der Pat., sowohl im frühen Stadium der Erkrankung [26], wie auch bei fortgeschrittenen, therapiefraktären Fällen. In der größten Fallsammlung [27] mit 4 Patienten mit RZA, 2 mit Takayasu-Arteriitis und einem mit PMR verschwanden bei allen Patienten unter TCZ die klinischen Zeichen der aktiven Entzündung und die Patienten erreichten eine Remission. Die Prednisondosis konnte innerhalb von 8 Wochen von im Mittel 18,3 auf 4,9 mg/d reduziert werden. Die laborchemische Entzündungsreaktion normalisierte sich bei allen Patienten, was allerdings auch ein bekannter direkter pharmakologischer Effekt von TCZ ist. In einem Patienten wurden serielle Untersuchungen mit Positronen-Emissions-Tomografie (PET) vorgenommen. Diese zeigten ein komplettes Verschwinden der Fluorodeoxyglukose-Aufnahme in den betroffenen Gefäßen als Ausdruck der kompletten Kontrolle der Entzündung [28]. TCZ ist ein potent wirksamer Immunmodulator bei dem die Kontraindikationen insbesondere bei erhöhter Infektionsgefahr streng beachtet werden sollte. In der o.g. Fallsammlung wurde aber nur Neutropenien bei 2 Patienten und Anstieg der Transaminasen bei 3 Patienten beobachtet.

Die Studiendatenbank clinicaltrials.gov führt zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Kapitels jeweils klinische Studien zur Behandlung der RZA und zur Behandlung der PMR mit TCZ auf. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Kapitels lagen noch keine Ergebnisse vor. Die vielversprechenden Fallsammlungen zum Einsatz von TCZ bei der RZA rechtfertigen auch schon jetzt, vor dem Erscheinen der Ergebnisse der kontrollierten Studien, den Einsatz dieses Medikaments in therapiefraktären Fällen.

Andere Biologika

Rituximab, ein monoklonaler Anti-CD20-Antikörper der B-Lymphozyten depletiert, wurde bisher in 2 publizierten Fällen erfolgreich bei der RZA eingesetzt [29,30]. In beiden Fällen konnte durch diese Therapie ein steroidsparender Effekt erreicht werden. Fallberichte zum Einsatz von Abatacept, einem Hemmer der T-Lymphozyten-Kostimulation bei der PMR oder RZA sind bisher nicht publiziert. Die Studiendatenbank clinicaltrials.gov führt aber eine randomisierte Studie zur Therapie mit Abatacept bei RZA und TA über dessen Ergebnisse jedoch zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Kapitels noch nichts bekannt ist.

Zusammenfassung und klinische Relevanz

Polymyalgia rheumatica

Die Datenlage aufgrund klinischer Studien (s.o.) zeigt überwiegend, dass eine Therapie mit MTX, wenn es in einer Dosis von mindestens 10 mg/W gegeben wird, geeignet ist die GC-Dosis um ca. 1/3 zu reduzieren und die Anzahl von Schüben bzw. Rückfällen der Erkrankung zu reduzieren. Dabei ist von Bedeutung, dass eine signifikanter Vorteil der Therapie erst nach einer

Therapiedauer von mindestens 6 Monaten gezeigt wurde. Die Reduktion von unerwünschten Wirkungen der GC-Therapie durch die Ergänzung von MTX konnte jedoch in keiner Studie sicher gezeigt werden. Trotzdem wird dieses Medikament heutzutage breit und in der Praxis auch erfolgreich in dieser Indikation eingesetzt. In therapiefraktären Fällen mögen in Ausnahmefällen Therapieveruche mit Biologika gerechtfertigt sein. Einige Berichte gibt es dabei zu Infliximab (Tab. 3) und in Zukunft wird möglicherweise auch Tocilizumab ein Kandidat für klinische Studien sein. Sicher ist es jedoch, dass in klinischen Studien eine primäre Therapie mit Infliximab zur Steroideinsparung keinen signifikanten Effekt zeigt [23].

Letztendlich existieren zur Frage wann eine steroidsparende Therapie mit Immunsuppressiva bei PMR initiiert werden sollte, kaum klinischen Studien.

Metaanalysen und Übersichtsartikel zur Therapie der PMR [8,31–33] kommen unter Wertung der Literatur aber zu folgenden Schlüssen:

- ▶ Die weitaus überwiegende Zahl der Patienten mit PMR spricht auf eine Monotherapie mit Glukokortikoiden ausreichend an, sodass ein genereller Einsatz von Immunsuppressiva zusätzlich zur Glukokortikoidtherapie bei der PMR derzeit nicht gerechtfertigt ist. Dabei sind heutzutage Startdosen der Glukokortikoide von ca. 20–25 mg Prednison/d üblich und empfohlen.
- ▶ Der Einsatz von Immunsuppressiva zur Steroideinsparung ist dann zu erwägen, wenn das Risiko für schwere unerwünschte Wirkungen der Glukokortikoidtherapie erhöht ist. Dies ist der Fall wenn:
 - eine ausreichende Entzündungskontrolle und gleichzeitig die allmähliche Absenkung der Prednisondosis nicht zu erreichen ist. Dabei wird häufig eine monatlich Absenkung um 1 mg Prednison/d unterhalb einer Dosis von 10 mg/d als Maß genommen.
 - gehäuft Rezidive der PMR auftreten
 - Begleiterkrankungen wie Osteoporose oder Diabetes mellitus eine Reduktion der Glukokortikoiddosis notwendig machen
- ▶ Methotrexat in einer Dosis von 10 mg oder mehr/Woche (heute empfohlen: 15–20 mg) p.o. oder s.c. gegeben, hat von der Studienlage die beste Evidenz als steroidsparendes Medikament bei der PMR
- ▶ Kontraindikationen bei der älteren und oft ko-morbiden Patientenpopulation müssen beachtet werden.

Riesenzellerarteriitis

Im Gegensatz zur PMR ist bei der RZA die Studienlage für eine steroidsparende Therapie mit MTX schwächer (Tab. 2). 2 von 3 randomisierten, Plazebokontrollierten klinischen Studien zeigen keinen signifikanten Vorteil von MTX gegenüber Plazebo in den primären Endpunkten der Studien. Eine Metaanalyse welche die individuellen Patienten dieser Studien analysiert, kommt jedoch zu dem Ergebnis, dass in der Summe doch ein steroidsparender Effekt von MTX existiert [12]. Es muss jedoch eine relativ hohe Anzahl von Patienten behandelt werden um eine Rückfall der Erkrankung zu verhindern (*Number needed to treat* von 4 für den ersten Rückfall). Eine Reduktion von unerwünschten Wirkungen der GC durch eine zusätzliche Therapie mit MTX konnte darüber hinaus nicht gezeigt werden. Sollte MTX kontraindiziert sein, hat nur AZA als einziges Immunsuppressivum noch eine, wenn auch schwache, Evidenz aus klinischen Studien zur Steroideinsparung wobei aber in der klinischen Praxis auch LEF und

MMF in dieser Indikation eingesetzt werden. Verschiedene Fall-sammlungen weisen darauf hin, dass in therapierefraktären Fällen Infliximab und Tocilizumab einen Effekt haben könnten (• **Tab. 3**). Im primären Einsatz zur Steroideinsparung parallel zum Therapiebeginn mit GC hat weder Infliximab noch Adalimumab in klinischen Studien einen signifikanten Effekt gezeigt [24,25].

Zur Indikationsstellung einer steroidsparenden Therapie existieren bei der RZA, ähnlich wie bei der PMR, keine klaren Empfehlungen. Trotz der eher schwächeren Evidenz kommen die meisten Autoren wie auch eine aktuelle Konsensempfehlung der EULAR aber zu dem Schluss, dass in gewissen klinischen Situationen eine Therapie mit MTX oder anderen immunsuppressiven Medikamenten gerechtfertigt ist [34]. Dazu gehören ein erhöhter GC-Bedarf durch persistierende Entzündungsaktivität oder vermehrte Rezidive und Situationen bei denen das Risiko für unerwünschte Wirkungen von GC (z.B. Diabetes mellitus, Osteoporose o.a.) erhöht ist [32,33,35,36]. Eine generelle Ergänzung von MTX ist daher nicht gerechtfertigt. Häufiger als bei der PMR wird es nötig sein in therapierefraktären Fällen mit erheblicher Gefahr sowohl schwerer Komplikationen der Erkrankung wie z.B. Organischämien durch Verschluss entzündeter Gefäße oder Aortenrupturen bei Aortitis eine Rescuetherapie zu ergänzen. Für Tocilizumab, Infliximab und Cyclophosphamid existieren dafür positive Fallberichte. Die sich immer mehr häufenden Berichte zu gutem Ansprechen der RZA auf Tocilizumab und die derzeit laufenden randomisierten Studien, geben insbesondere für diese Substanz Anlass zur Hoffnung auf ein neues, gut wirksames Wirkprinzip.

Bis die Daten aus den klinischen Studien zur Verfügung stehen, müssen in der off-label Situation der Biologika für diese Indikation aber die Schwere der Erkrankung, die drohenden Komplikationen wie auch die Risiken durch die Therapie sowie die möglichen Alternativen abgewogen werden.

Interessenkonflikt: Nein

Literatur

- 1 Salvarani C, Cantini F, Niccoli L et al. Acute-phase reactants and the risk of relapse/recurrence in polymyalgia rheumatica: a prospective followup study. *Arthritis Rheum* 2005; 531: 33–38
- 2 Kremers HM, Reinalda MS, Crowson CS et al. Relapse in a population based cohort of patients with polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 2005; 32: 65–73
- 3 Salvarani C, Macchioni PL, Tartoni PL et al. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis: a 5-year epidemiologic and clinical study in Reggio Emilia, Italy. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5: 205–215
- 4 Ayoub WT, Franklin CM, Torretti D. Polymyalgia rheumatica. Duration of therapy and long-term outcome. *Am J Med* 1985; 79: 309–315
- 5 van der Veen MJ, Dinant HJ, van Booma-Frankfort C et al. Can methotrexate be used as a steroid sparing agent in the treatment of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis? *Ann Rheum Dis* 1996; 55: 218–223
- 6 Ferraccioli G, Salaffi F, De VS et al. Methotrexate in polymyalgia rheumatica: preliminary results of an open, randomized study. *J Rheumatol* 1996; 23: 624–628
- 7 Caporali R, Cimmino MA, Ferraccioli G et al. Prednisone plus methotrexate for polymyalgia rheumatica: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2004; 141: 493–500
- 8 Hernandez-Rodriguez J, Cid MC, Lopez-Soto A et al. Treatment of polymyalgia rheumatica: a systematic review. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1839–1850
- 9 Jover JA, Hernandez-Garcia C, Morado IC et al. Combined treatment of giant-cell arteritis with methotrexate and prednisone. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 134: 106–114
- 10 Hoffman GS, Cid MC, Hellmann DB et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant methotrexate treatment for giant cell arteritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1309–1318
- 11 Spiera RF, Mitnick HJ, Kupersmith M et al. A prospective, double-blind, randomized, placebo controlled trial of methotrexate in the treatment of giant cell arteritis (GCA). *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 495–501
- 12 Mahr AD, Jover JA, Spiera RF et al. Adjunctive methotrexate for treatment of giant cell arteritis: an individual patient data meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2789–2797
- 13 Schaufelberger C, Mollby H, Uddhammar A et al. No additional steroid-sparing effect of cyclosporine A in giant cell arteritis. *Scand J Rheumatol* 2006; 35: 327–329
- 14 Schaufelberger C, Andersson R, Nordborg E. No additive effect of cyclosporin A compared with glucocorticoid treatment alone in giant cell arteritis: results of an open, controlled, randomized study. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 464–465
- 15 Daina E, Schieppati A, Remuzzi G. Mycophenolate mofetil for the treatment of Takayasu arteritis: report of three cases. *Ann Intern Med* 1999; 130: 422–426
- 16 de Souza AWS, da Silva MD, Machado LSG. Leflunomide in Takayasu arteritis – results from an observational study. *Arthritis Rheum Supplement*, S588 2011 Ref Type: Abstract
- 17 De Vita S, Tavoni A, Jeracitano G et al. Treatment of giant cell arteritis with cyclophosphamide pulses. *J Intern Med* 1992; 232: 373–375
- 18 Buttner T, Heye N, Przuntek H. Temporal arteritis with cerebral complications: report of four cases. *Eur Neurol* 1994; 34: 162–167
- 19 Henes JC, Mueller M, Pfannenberg C et al. Cyclophosphamide for large vessel vasculitis: assessment of response by PET/CT. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (Suppl 6): S43–S48
- 20 Shelhamer JH, Volkman DJ, Parrillo JE et al. Takayasu's arteritis and its therapy. *Ann Intern Med* 1985; 103: 121–126
- 21 Hoffman GS, Merkel PA, Brasington RD et al. Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2296–2304
- 22 Martinez-Taboada VM, López-Longo FJ, Garcia de Vicuna R et al. A double-blind placebo controlled trial of infliximab in patients with corticosteroid-dependent polymyalgia rheumatica. *Arthritis Rheum Supplement*, S531 2010 Ref Type: Abstract
- 23 Salvarani C, Macchioni P, Manzini C et al. Infliximab plus prednisone or placebo plus prednisone for the initial treatment of polymyalgia rheumatica: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 631–639
- 24 Hoffman GS, Cid MC, Rendt-Zagar KE et al. Infliximab for maintenance of glucocorticosteroid-induced remission of giant cell arteritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 621–630
- 25 Mariette X, Baron G, Hachulla E et al. Results of a randomized controlled study of adalimumab for steroid sparing in patients with giant cell arteritis. *Arthritis Rheum Supplement*, S589 2012 Ref Type: Abstract
- 26 Seitz M, Reichenbach S, Bonel HM et al. Rapid induction of remission in large vessel vasculitis by IL-6 blockade. A case series. *Swiss Med Wkly* 2011; 141: w13156
- 27 Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E et al. Tocilizumab for the treatment of large vessel vasculitis (Giant cell arteritis, takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica: a case series. *Arthritis Rheum. (Supplement)*: S589: 2011 Ref Type: Abstract
- 28 Salvarani C, Magnani L, Catanoso M et al. Tocilizumab: a novel therapy for patients with large-vessel vasculitis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 151–156
- 29 Bhatia A, Ell PJ, Edwards JC. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) as an adjunct in the treatment of giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1099–1100
- 30 Mayrbaeurl B, Hinterreiter M, Burgstaller S et al. The first case of a patient with neutropenia and giant-cell arteritis treated with rituximab. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1597–1598
- 31 Marker-Hermann E, Schmidt WA. Polymyalgia rheumatica. *Dtsch Med Wochenschr* 2009; 134: 135–142
- 32 Salvarani C, Cantini F, Boiardi L et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 261–271
- 33 Schmidt J, Warrington KJ. Polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis in older patients: diagnosis and pharmacological management. *Drugs Aging* 2011; 28: 651–666
- 34 Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 318–323
- 35 Salvarani C, Cantini F, Boiardi L et al. Polymyalgia rheumatica and giant-cell arteritis. *N Engl J Med* 2002; 347: 261–271

- 36 Borchers AT, Gershwin ME. Giant cell arteritis: A review of classification, pathophysiology, geoeidemiology and treatment. *Autoimmun Rev* 2012
- 37 De Silva M, Hazleman BL. Azathioprine in giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica: a double-blind study. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 136–138
- 38 Feinberg HL, Sherman JD, Schrepferman CG *et al.* The use of methotrexate in polymyalgia rheumatica. *J Rheumatol* 1996; 23: 1550–1552
- 39 Beyer C, Axmann R, Sahinbegovic E *et al.* Anti-interleukin 6 receptor therapy as rescue treatment for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1874–1875
- 40 Vinit J, Bielefeld P, Muller G *et al.* Efficacy of tocilizumab in refractory giant cell arteritis. *Joint Bone Spine* 2012
- 41 Sciascia S, Rossi D, Roccatello D. Interleukin 6 blockade as steroid-sparing treatment for 2 patients with giant cell arteritis. *J Rheumatol* 2011; 38: 2080–2081
- 42 Xenitidis T, Horger M, Zeh G *et al.* Sustained inflammation of the aortic wall despite tocilizumab treatment in two cases of Takayasu arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1729–1731
- 43 Catanoso MG, Macchioni P, Boiardi L *et al.* Treatment of refractory polymyalgia rheumatica with etanercept: an open pilot study. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 1514–1519
- 44 Cantini F, Niccoli L, Salvarani C *et al.* Treatment of longstanding active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2933–2935
- 45 Salvarani C, Cantini F, Niccoli L *et al.* Treatment of refractory polymyalgia rheumatica with infliximab: a pilot study. *J Rheumatol* 2003; 30: 760–763

