

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinische Immunologie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

„Evaluation der Cyclophosphamidtherapie bei Patienten mit systemischer Sklerose:
Welche Parameter sind prädiktiv für ein Ansprechen?“

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

Vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Lena Schohe, geb. Rüger
aus Würzburg

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. G. Riemekasten

2. Prof. Dr. med. H. Lorenz

3. Prof. Dr. med. U. Lange

Datum der Promotion: 24.02.2012

Für
Station 127

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Die systemische Sklerose	
1.1.1. Immunsystem	6
1.1.2. Epidemiologie und Pathogenese	7
1.1.3. Klinische Erscheinungsformen der systemischen Sklerose	9
1.1.4. Therapie	14
1.2. Aktueller Wissenstand zur Cyclophosphamidtherapie bei systemischer Sklerose	17
1.3. Fragestellung	19

2. Methodik

2.1. Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.2. Erhebung der Patientendaten	
2.2.1. Antikörperdiagnostik	21
2.2.2. Lungenbeteiligung	23
2.2.3. Labordiagnostik	24
2.2.4. Hautscore: modified Rodnan Skin Score (mRSS)	25
2.2.5. Klinische Untersuchung	25
2.2.6. Cyclophosphamidtherapie	26
2.3. Retrospektive Analyse	27
2.4. Statistik	28
2.5. Literaturrecherche	30

3. Resultate

3.1. Patientencharakterisierung	31
3.1.1. Antikörperprofil	32
3.1.2. Einfluss der Cyclophosphamidtherapie auf die Lungenbeteiligung	34
3.1.3. Einfluss der Cyclophosphamidtherapie auf die Entzündungsparameter und den Hautscore	38
3.1.4. Cyclophosphamidtherapie	42
3.1.5. Additive Therapien während der Cyclophosphamidtherapie	44
3.2. Charakterisierung der Subgruppen	
3.2.1. Definition Responder und Nonresponder	45
3.2.2. Alters- und Geschlechtsverteilung, Erkrankungsform der Sub-	

gruppen	46
3.2.3. Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die Cyclophosphamidtherapie und den Ausgangswerten der Lungenbeteiligung	47
3.2.4. Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die Cyclophosphamidtherapie und den Ausgangswerten der Entzündungsparameter und des Hautscores	50
3.2.5. Cyclophosphamidtherapie der Subgruppen	51
3.3. Analyse anhand des FVC-Verlaufes	51
3.4. Analyse anhand des DLCO SB-Verlaufes	53
3.5. Analyse anhand des mRSS-Verlaufes	57
3.6. Kombination der Outcomeparameter	58
4. Diskussion	
4.1. Vergleichbarkeit der Kohorte	59
4.2. Therapieeffekte von Cyclophosphamid	60
4.3. Patienten mit Veränderung der FVC nach Cyclophosphamid	64
4.4. Patienten mit Veränderung der DLCO SB nach Cyclophosphamid	64
4.5. Patienten mit Veränderung des mRSS nach Cyclophosphamid	66
4.6. Limitationen der Studie	66
5. Zusammenfassung	69
6. Abkürzungsverzeichnis	72
7. Literaturverzeichnis	74
8. Danksagung	82
9. Lebenslauf	83
10. Erklärung an Eides statt	84

1. Einleitung

Die systemische Sklerose ist ein komplexes Krankheitsbild aus dem Formenkreis der Kollagenosen, gekennzeichnet durch eine Fibrose der Haut, der Gefäße und innerer Organe. Der Krankheitsverlauf ist sehr variabel und bedarf je nach Stadium einer entsprechenden medikamentösen Therapie.

Die Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie der Universitätsmedizin Charité, Berlin hat sich im Rahmen des durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung geförderten nationalen Netzwerkes für systemische Sklerose (DNSS) und des europäischen Netzwerkes für systemische Sklerose (EUSTAR/ EULAR) als Zentrum für Patienten mit systemischer Sklerose und Lungenbeteiligung etabliert.

1.1. Die systemische Sklerose

1.1.1. Immunsystem

Für das Verständnis der systemischen Sklerose benötigt man Grundkenntnisse des Immunsystems. Das Immunsystem besteht aus zwei Komponenten. Auf der einen Seite die humoral vermittelte Immunität und auf der anderen Seite die zelluläre Immunität. Die humorale Immunität wird durch die Aktivierung des Komplementsystems und die Sekretion von Antikörpern aus Plasmazellen (Vorstufen von B-Lymphozyten) vermittelt. Die zelluläre Immunität entsteht durch die Aktivierung von T-Lymphozyten und Phagozyten.

Das Immunsystem hat mehrere Funktionen. Einmal sorgt es für eine Homoöstatie, in dem es gealterte oder geschädigte Zellen eliminiert. Weiter schützt es den Organismus vor körperfremdem Material. Letztere Aufgabe setzt voraus, dass das Immunsystem erkennen kann, was körpereigen und was körperfremd ist. In Folge eines fehlerhaften Erkennens von körpereigenem Material als körperfremd kann es zur Entstehung einer Autoimmunerkrankung kommen. In diesem Fall handelt es sich um eine fehlerhaft gesteuerte Reaktion des Organismus gegen körpereigenes Gewebe und es kommt im Zuge der Aktivierung des Immunsystems zur Sekretion von Antikörpern gegen ein körpereigenes Antigen. Weitere disponierende Faktoren für die Entstehung einer Autoimmunerkrankung sind das Vorhandensein von bestimmten HLA-Allelen (human leukocyte antigen) und Umweltfaktoren wie Infektionen, Stress oder von hormonellen Veränderungen. Auch sind

Kreuzreaktionen bekannt: Der Organismus bildet Antikörper gegen ein bestimmtes Antigen und diese Antikörper wenden sich anschließend gegen körpereigenes Gewebe, da die Struktur des Antigens der körpereigenen Struktur des Gewebes sehr ähnlich ist.

1.1.2. Epidemiologie und Pathogenese

Die systemische Sklerose ist eine rheumatische Autoimmunerkrankung aus dem Formenkreis der Kollagenosen, die vor allem durch eine Vaskulopathie, Fibrosierung der Haut und inneren Organe sowie durch eine Überaktivierung des Immunsystems charakterisiert ist. Sie tritt im Verhältnis 3 - 4: 1 (weiblich: männlich) bei erwachsenen Kaukasiern auf. Das Prädilektionsalter liegt zwischen dem 40. – 60. Lebensjahr (19). Die Inzidenz liegt bei 1: 100 000 / Jahr. Die Prävalenz ist regional verschieden. In Deutschland kommen auf 100 000 Einwohner circa 1,4 Patienten mit einer systemischen Sklerose. In England sind es circa 0,8 / 100 000 Einwohner und in den USA circa 2,8 / 100 000 (11). Die Erkrankung ist nicht monogen erblich und die einzige gehäuft betroffene Volksgruppe sind die Choctaws Native Americans, ein Indianerstamm in Oklahoma, USA (24). Die 10-Jahres-Überlebensrate liegt momentan bei 54 - 66 % (14). Bis in die 90ziger Jahre war die Haupttodesursache die renale Beteiligung, vor allem die sogenannte renale Krise mit akutem Nierenversagen auf dem Boden einer Vaskulopathie. Große Kohortenanalysen zeigten, dass die häufigsten Todesursachen aktuell die Lungenmanifestationen (Lungenfibrose oder pulmonal - arterielle Hypertonie) mit etwa 60 % sind (14).

Die Ätiologie der Erkrankung ist teilweise noch ungeklärt, aber inzwischen sind einige klinische und laborchemische Details der Pathophysiologie der Erkrankung verstanden worden.

Die systemische Sklerose entsteht durch die Kombination von entzündlichen und fibrosierenden Prozessen hervorgerufen durch ein überaktiviertes Immunsystem mit zum Beispiel erhöhten T-Zellzahlen, die eine Ausschüttung profibrotischer Zytokine wie Interleukine und TGF-beta-1 zur Folge haben (24). Die Erkrankung kann unterschiedliche Organsysteme befallen. Es liegt eine chronische Vaskulopathie mit Entzündung und Obliteration der Arteriolen und Kapillaren vor, die von einer Intimaverdickung (= Neointima) bis zu einer Proliferation der glatten Muskelzellen führt. Das verletzte Endothel sezerniert PDGF (platelet derived growth factor), TGF-

beta-1 (transforming growth factor beta), Endothelin 1 und andere Zytokine, die eine Vasokonstriktion, eine Proliferation des Endothels und die Einwanderung von Fibroblasten hervorrufen. Fibroblasten können unter dem Einfluß von TGF-beta-1 zu Myofibroblasten umgewandelt werden. Außerdem wird noch die Sekretion von CTGF (connective tissue growth factor), das die Einwanderung von Fibroblasten in das betroffene Gewebe induziert, durch TGF-beta-1 getriggert. Durch diese Mechanismen verdickt die Basalmembran und es wird Fibrin in und um die Gefäße abgelagert, die das Lumen des Gefäßes verkleinern. Die Permeabilität der Gefäße nimmt ab und es entsteht eine Minderperfusion des umgebenden Gewebes. Es kommt zu einer Regulationsstörung der Fibroblasten, die eine übermäßigen Produktion von Kollagen Typ 1, 3, 5 und 6 sowie Fibronectin und Proteoglykanen (61) zur Folge hat. Die Ablagerung von Kollagen im Gewebe führt ihrerseits zu einer Vaskulopathie und somit schließt sich der circulus vitiosus (28). In der folgenden Abbildung 1 ist die Schädigung der Endothelzellen und die Auswirkung auf die Fibroblasten dargestellt.

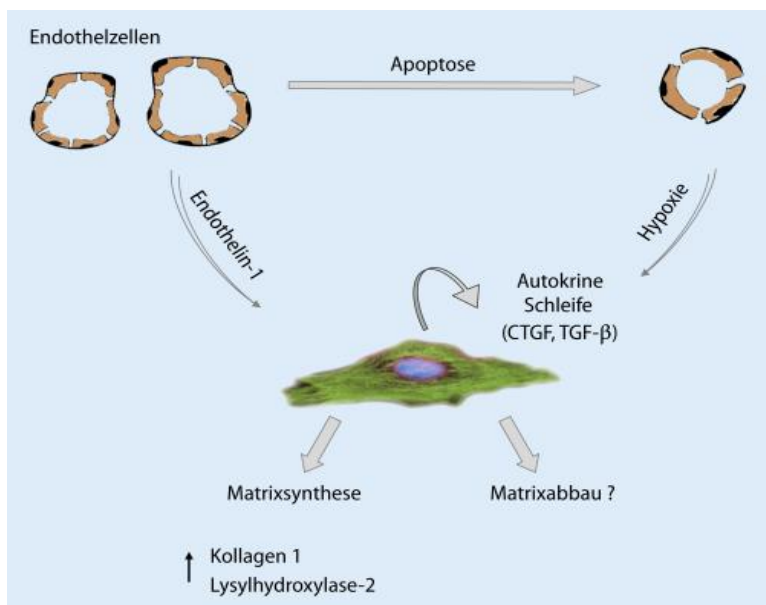


Abb. 1: Darstellung der Interaktion zwischen Endothelzellen und Fibroblasten (28)

Neben einer erhöhten Sensitivität der alpha-2-Rezeptoren des Endothels für Adrenalin und somit ein gesteigertes Ansprechen auf vasokonstriktive Stimuli wie Stress oder Kälte, ist noch das Auftreten von spezifischen Antikörpern gegen Endothelin (Anti-ETAR-Antikörper) und Angiotensin II (Anti-AT1R-Antikörper) nachgewiesen worden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Krankheitsbild der systemischen Sklerose durch zwei Mechanismen entsteht: Auf der einen Seite kommt es zu einer erhöhten Sekretion von Kollagen induziert durch die Zytokine Interleukin (IL) 4, IL 6, TGF-beta-1, PDGF und Endothelin 1, auf der anderen Seite liegt eine höhere Sensitivität der Fibroblasten vor.

1.1.1. Klinische Erscheinungsformen der systemischen Sklerose

In der folgenden Graphik wird dargestellt welche Organsysteme von der systemischen Sklerose befallen sein können:

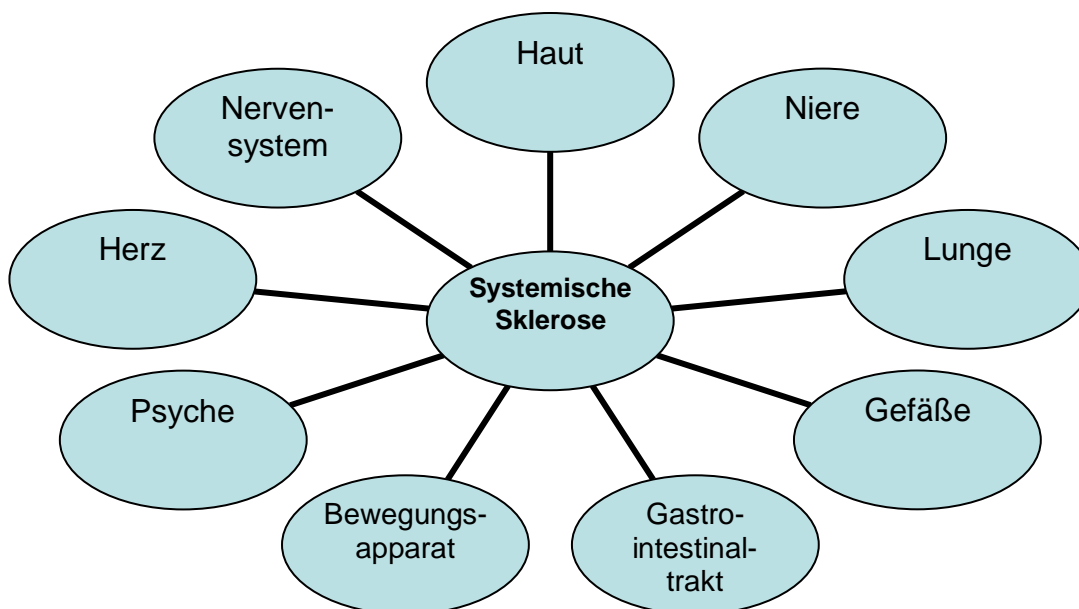


Abb. 2: Organbeteiligungen bei systemischer Sklerose

Je nach Grad der Hautbeteiligung wird eine diffuse (diffuse systemische Sklerose = dSSc) von einer limitierten Verlaufsform (limitierte systemische Sklerose = ISSc) unterschieden. Bei der diffusen Form ist der Hautbefall proximal der Ellenbeuge und dem Knie nachweisbar (30). Häufig findet man eine Beteiligung von anderen Organsystemen wie in der Graphik aufgeführt. Als Ausdruck der Autoimmunität findet man in 85 % der Fälle Antikörper gegen das körpereigene Enzym Topoisomerase I (Anti-Scl70-Antikörper) (38). Die limitierte Form weist einen eingeschränkten Befall der Haut auf, der sich typischerweise auf die distalen Extremitäten beschränkt und den Rumpf und das Gesicht ausspart (36). Eine Organbeteiligung vor allem die Beteiligung der Lunge in Form einer PAH kann zu jedem Krankheitszeitpunkt auftreten. Die am häufigsten nachgewiesenen Antikörper bei der limitierten

systemischen Sklerose sind Anti-Centromer-Antikörper (ACA). Auch Patienten, die an einer limitierten Form erkrankt sind, können Anti-Scl70-Antikörper positiv sein, jedoch liegt meist nur ein Antikörper vor (38).

Das CREST – Syndrom wird der limitierten systemischen Sklerose zugeordnet. Dieses Akronym steht für den Symptomkomplex aus Calcinosis Cutis, Raynaud Phänomen, Ösophagusmotilitätsstörungen, Sklerodaktylie und Teleangieektasien.

Unter dem Begriff der Mixed Connective Tissue Disease (= MCTD) versteht man Mischformen unterschiedlicher Kollagenosen (systemische Sklerose, Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom, Myositiden). Die Zusammensetzung der einzelnen Krankheitsbilder variiert. Als Gemeinsamkeit weisen die Patienten den U1-RNP-Antikörper auf. Daneben gibt es noch das Krankheitsbild des Overlap-Syndroms, eine Form, bei der Symptome verschiedener Kollagenosen auftreten.

Die ersten Symptome einer systemischen Sklerose sind neben dem Auftreten eines Raynaudsyndroms häufig unspezifischen Charakters. Die Patienten sind abgeschlagen, klagen über einen Leistungsknick, haben Muskelschmerzen und oftmals eine Belastungsdyspnoe.

Die Erkrankung breitet sich in der Regel zentripetal, d.h. von distal nach proximal, aus. Über 90 % der Patienten berichten über eine Schwellung der Hände und ein Raynaudsyndrom als initiale Symptome, die oft schon viele Jahre vor dem eigentlichen Ausbruch der Krankheit bestehen. Beim Auftreten eines Raynaudsyndroms werden einzelne Finger oder auch Zehen erst weiß, dann blau und anschließend rot. Diese Dreifärbung („Trikolore“) ist über die Durchblutungssituation zu erklären. Es kommt zu einer Minderperfusion (weiß), anschließend zu einer Ischämie (blau) und dann zu einer reaktiven Hyperämie (rot) durch die Sekretion von Vasodilatoren wie Prostaglandinen und NO. Diese Attacken betreffen vornehmlich die Hände, können aber auch die Füße und andere Akren wie Nase oder Ohren betreffen. Die Dauer ist variabel von einigen Sekunden bis zu 15 Minuten. Sie sind unter Umständen sehr schmerzhaft für die Patienten.

Der Befall der Haut ist individuell unterschiedlich. Es sind sehr schwere Fälle mit starker Sklerosierung neben mildereren Verlaufsformen beschrieben.

In der Abbildung 3 sind die Veränderungen der Haut stufenweise dargestellt. In der Abbildung A erkennt man eine moderate Fibrose der Dermis. In Abbildung B sind die

monozytären Infiltrate um ein Gefäß herum dargestellt und Abbildung C zeigt eine fortgeschrittene Fibrose.

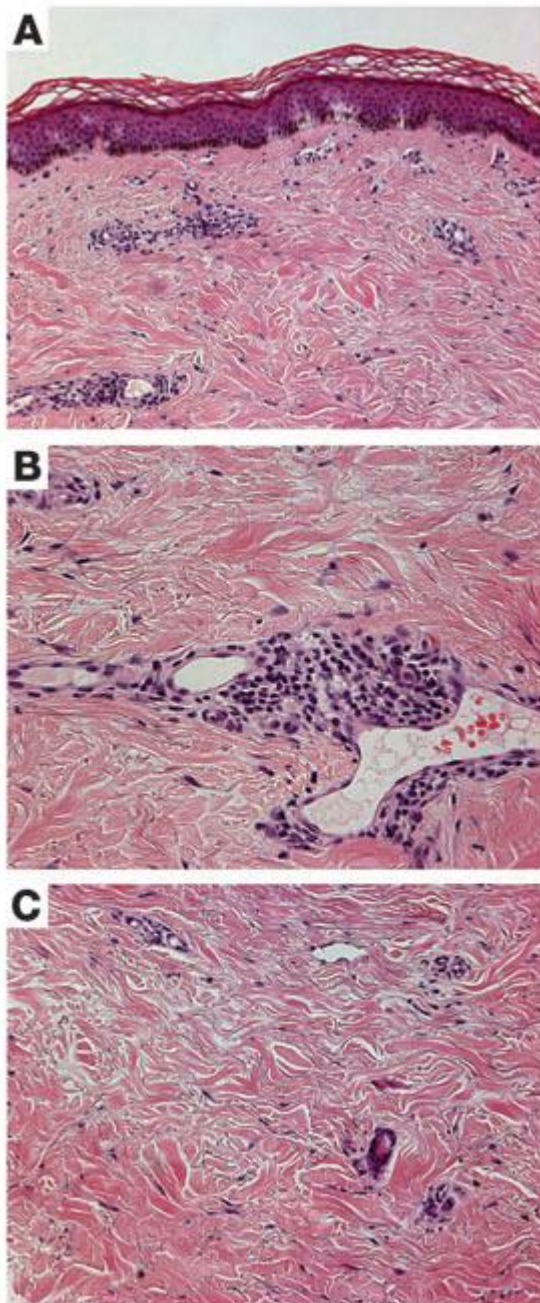


Abb. 3: A: moderate Fibrose in Dermis und Epidermis bei dSSc
B: perivaskuläre monozytäre Infiltrate und Verlust der Gefäßintegrität
C: fortgeschrittene Fibrose (61)

Die Haut wird straff, dick, ledern und ist je nach Sklerosierungsgrad weniger gut verschieblich auf dem Unterhautfettgewebe. An den Händen läuft dieser Prozess oft in verschiedenen Stadien ab, die auch simultan auftreten können. Zuerst kommt es zu einer diffusen, teigigen Schwellung der Hände (puffy hands), anschließend kann es zu einer Induration des Gewebes (Madonnenfinger) kommen. In diesem Stadium

verengt sich die Haut, die Finger wirken wächsern und laufen spitz zu. Da die Akren einer permanenten Minderperfusion unterliegen, werden sie atrophisch und es kommt zu Nekrosen wie in Abb. 4 dargestellt (Rattenbißnekrose und Akrolyse).



Abb. 4: Rattenbißnekrose (16)

Alle Teile des Integumentums können befallen sein. Durch die zentripetale Ausbreitung der Erkrankung sind es in vielen Fällen neben den Händen die Unterarme, Oberarme, Füße und Beine. Im Gesicht findet man eine Verkürzung des skleroglossen Zungenbandes, eine Verkleinerung der Mundöffnung (Tabaksbeutelmund) und die Nase kann spitz und prägnant werden.

Bei starkem Befall kommt es auch zu einer Bewegungseinschränkung, zum Beispiel ist häufig der Faustschluss nicht mehr möglich, da die Hautelastizität stark eingeschränkt ist. Auch andere Gelenke wie der Ellebogen oder auch die Schulter können betroffen sein und Kontrakturen entwickeln. Weitere Zeichen einer Hautbeteiligung sind Teleangiiektasien, vornehmlich im Gesicht und im Dekollete, Calcinosis cutis (Ablagerungen von Calciumsalzen in der Haut/ Unterhaut) und pits (narbige Veränderungen) an den Akren.

Im weiteren Verlauf können die Patienten über eine zunehmende Belastungsdyspnoe klagen. Innerhalb von 10 Jahren sterben 42 % der Patienten an den Folgen des Lungenbefalles (44). Es gibt unterschiedliche Befallsmuster der Lunge durch die systemische Sklerose. Zum einen kann es zur Fibrosierung der Lunge kommen, zum anderen kann sich eine pulmonal-arterielle Hypertonie entwickeln. Die Fibrose beginnt in den Unterlappen und zeigt sich zu Beginn als eosino- oder neutrophile Alveolitis. Sie ist häufig beidseits ausgeprägt und schreitet ohne Therapie weiter nach kranial vor. Der größte Untergang an Lungengewebe ist in den ersten drei Jahren der Erkrankung zu verzeichnen (4). Die Lungenfibrose (LF) schlägt sich in einer Verschlechterung der Diffusionskapazität und einer Restriktion, eine

Verminderung im Ausdehnungsvermögen der Lunge, nieder. Klinisch kommt es relativ spät, wenn schon viel Lungengewebe zerstört worden ist, zu einer progredienten Belastungsdyspnoe, einem Reizhusten und bei schwerem Befall zur Ausbildung eines Cor pulmonale im Vollbild mit Trommelschlegelfingern, Uhrglasnägel und einer Zyanose (52).

Eine pulmonal-arterielle Hypertonie stellt vor allem eine Belastung für das rechte Herz dar, da es gegen einen erhöhten Widerstand im kleinen Kreislauf pumpen muss. Die Patienten leiden unter einer Belastungsdyspnoe und einem Leistungsknick.

Auch die Niere kann von der Erkrankung in Form einer Vaskulopathie betroffen sein. Schon früh im Krankheitsverlauf kommen ACE-Hemmer und andere vasoaktive Therapien zum Einsatz und verhindern durch ihre nephroprotektive Wirkungsweise das Auftreten einer renalen Krise, die noch in den 70 ziger Jahren in 25 % zur Niereninsuffizienz führte (53). Heute ist in 7 – 10 % der Fälle eine renale Beteiligung die Todesursache (52).

Ein Organsystem, dessen Befall in unterschiedlichem Schweregrad in 70 – 90 % zu beobachten ist, ist der Gastrointestinaltrakt. Häufig kommt es schon frühzeitig im Krankheitsverlauf bedingt durch die Fibrosierung zu einer Motilitätsstörung des Ösophagus gepaart mit einer Dysphagie. Die Speicheldrüsen produzieren zu wenig Sekret und somit ist der Schluckakt zu Beginn der Erkrankung erschwert. Neben den Mundspeicheldrüsen können auch die Tränendrüsen befallen sein. Zusätzlich kann es durch eine gestörte Peristaltik im unteren Gastrointestinaltrakt zu Durchfällen oder auch zu einer Obstipation kommen. Ein weiteres Phänomen ist das GAVE – Syndrom (= gastric antral vascular ectasie, Wassermelonenmagen). Die radiär verlaufenden Gefäße der Magenschleimhaut erweitern sich und es kann zu einem chronischen Blutverlust über das insuffiziente Gefäßnetzwerk kommen. Die Patienten befinden sich oft in einem schlechten Ernährungszustand, der durch einen Appetitverlust und eine gestörte Peristaltik zu erklären ist.

In 50 % der Fälle ist das Herz in Form einer sich nicht an den Gefäßen orientierenden Fibrose des Myo- und des Endokards betroffen (21). Die Klinik manifestiert sich in unspezifischen Herzschmerzen, Extrasystolen, die der Patient als Palpitationen wahrnimmt und/ oder einer diastolischen Dysfunktion. Eine PAH führt zu einer Rechtsherzbelastung und kann zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen.

Die psychische Komponente der systemischen Sklerose ist nicht außer Acht zu lassen, da der Leidensdruck der Patienten sehr hoch ist und oft unzureichende Ressourcen vorliegen, um mit den Veränderungen adäquat umzugehen (7). Die Patienten berichten über Probleme durch die äußerlichen Veränderungen im sozialen Umfeld, Einschränkungen bei den alltäglichen Verrichtungen und in ihrer Mobilität.

1.1.4. Therapie

Die Therapie der systemischen Sklerose ist komplex, da viele Organsysteme von der Erkrankung betroffen sein können. Zusätzlich zu jeder medikamentösen Therapie ist die soziale Betreuung der Patienten in Form von Selbsthilfegruppen z. B. organisiert durch die Deutsche Rheumaliga oder andere Netzwerke zu nennen.

Auch die physikalische Behandlung und die Ergotherapie nehmen einen hohen Stellenwert im Behandlungsregime der systemischen Sklerose ein.

Im Rahmen der physikalischen Therapie profitieren viele Patienten von Hivamat (Ultraschallmassage) und Paraffinbädern um die verhärtete Haut wieder geschmeidiger zu machen. Die Ergotherapie ist zu empfehlen, um die Beweglichkeit der Gelenke im Alltag aufrecht zu erhalten und Kontrakturen vorzubeugen.

Im Folgenden werden die Medikamente anhand ihrer Anwendungsgebiete vorgestellt:

Wichtig beim Vorliegen eines Raynaudsyndroms sind neben allgemeinen Massnahmen, wie Kälteschutz der Akren, eine Therapie mit Vasodilatoren wie Calciumkanalblocker oder Prostazyklinderivaten. Besonders in der kalten Jahreszeit profitieren die Patienten von einer i.v. Prostacyclintherapie.

Gelenkbeschwerden werden vor allem mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSARs) und COX-2-Inhibitoren behandelt. Diese werden nur zur Schmerzlinderung eingesetzt, haben jedoch keine krankheitsmodifizierende Wirkung.

Gastrointestinaler Reflux wird mit Protonenpumpeninhibitoren und Antazida behandelt. Bei geringer Peristaltik im Gastrointestinaltrakt kommen prokinetische Medikamente zum Einsatz.

Zur Behandlung der pulmonalen-arteriellen Hypertonie werden PDE 5 Hemmer, inhalative Prostazykline und Endothelin 1 Rezeptor Antagonisten eingesetzt.

Um die Krankheitsaktivität einzuschränken werden in seltenen Fällen Glukokortikoide als Dauertherapie in niedriger Dosierung (< 7,5 mg/d) verabreicht. Eine Bolustherapie wird nur bei akuter Verschlechterung gegeben, wobei die Gabe von > 15 mg/ d wegen dem Auslösen einer renalen Krise vermieden werden sollte.

Als Basistherapeutika stehen aus der Gruppe der krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) Azathioprin, Ciclosporin A, Mycophenolat und Methotrexat zur Verfügung. Wenn diese Medikamente bei schwerem Krankheitsverlauf und Lungenbeteiligung ausgereizt oder eine rapid progressiver Erkrankungsverlauf vorliegt, wird eine Therapie mit Cyclophosphamid (CYC) i.v. oder per os in die Wege geleitet. Bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung oder einer Unverträglichkeit von CYC kann eine autologe Stammzelltransplantation als ultima ratio in entsprechenden Zentren versucht werden.

Da es in dieser Arbeit um das Ansprechen der Patienten auf die Cyclophosphamidtherapie geht, soll diese nun genauer erläutert werden.

Cyclophosphamid ist ein Alkylans und gehört zu der Gruppe der Stickstoff – Lost - Verbindungen. Durch Einzel- und Doppelstrangbrüche der DNA und durch unkoordinierte Vernetzungen zwischen Proteinen und der DNA (cross-links) verhindert es die Proliferation der Zellen. Das Medikament hat bei oraler Gabe eine relativ kurze Halbwertszeit von 3 – 12 h und eine Bioverfügbarkeit von > 75 %. Bei i. v. Gabe sind die Werte für Halbwertszeit und Bioverfügbarkeit äquivalent. Es ist ein Prodrug, d. h. es liegt in inaktiver Form vor und wird in der Leber über das Enzymsystem CYP 450 durch Hydroxylierung zu 4-OH-Cyclophosphamid aktiviert. Dieses Molekül liegt mit Aldophosphamid als Tautomer vor. Durch die spontane Abspaltung von Acrolein entsteht Phosphoramid-Mustard, das allerdings schlecht in die Zelle gelangen kann. Es benutzt 4-OH-Cyclophosphamid als Transportprotein in die Zelle. Phosphoramid-Mustard ist toxischer als 4-OH-Cyclophosphamid. Aldehyddehydrogenasen oxidieren 4-OH-Cyclophosphamid zu Carboxyphosphamid. Zellen, die reich an diesem Enzym sind wie zum Beispiel die Stammzellen, bauen das Medikament schneller ab (www.drugs.com), so dass die Knochenmarkstoxizität im Gegensatz zu anderen Chemotherapeutika geringer ist. Die Schleimhauttoxizität dieser Substanz ist niedrig. Wie bei allen Zytostatika kann es auch unter Cyclophosphamid zu Übelkeit, Abgeschlagenheit oder Haarausfall kommen. Eine gefürchtete Komplikation stellt die Blasenstoxizität dar, in deren Rahmen es zu einer hämorrhagischen Cystitis kommen kann. Prophylaktische bekommen die Patienten

Mesna (2-Mercaptoethansulfonat-Natrium), das über eine Sulfhydrylgruppe Acrolein bindet und neutralisiert. Im Anschluß an die i.v. Gabe wird noch eine i.v. Hydratation mit 1000 ml NaCl 0,9% vorgenommen. Auch bei oraler Gabe bekommen die Patienten Mesna verabreicht.

Da es zur Infertilität kommen kann, muss vor der ersten Gabe eine Kryokonservierung der Spermien beim Mann und eine Therapie mit GnRH – Analoga mit den Frauen diskutiert werden.

Die Patienten sind unter dieser Therapie immunsupprimiert, d.h. es dürfen keine aktiven Impfungen mit Lebendimpfstoff vorgenommen werden. Nach ca. 10 Tagen kommt es zum Absinken der Thrombozyten und der Leukozyten (Nadir).

Zugelassen ist die Substanz bei folgenden Erkrankungen:

- Mammakarzinom
- Ovarialkarzinom
- Weichteilsarkom
- Hodgkin-Lymphom
- Non-Hodgkin-Lymphom
- Akute und chronische lymphatische und myeloische Leukämien
- Plasmozytom
- Kleinzelliges Bronchialkarzinom
- Ewing-Sarkom
- Mobilisierungstherapie vor Stammzellapherese
- Systemische Sklerose
- Systemischer Lupus erythematoses
- Vaskulitiden: M. Wegener, Takayasu-Arteriitis, Kälteagglutinationskrankheiten

Bei Kindern gibt es eine Zulassung zusätzlich für:

- Neuroblastom
- Retinoblastom (69)

Cyclophosphamid wird unter folgenden Handelsnamen vertrieben: Endoxan, Cytoxan, Procytox und Neosyn.

Die Toxizität der Substanz ist im Gegensatz zu anderen Chemotherapeutika gering. Es kann zu Blutbildveränderungen wie einem Leukozyten- sowie Thrombozytenabfall kommen, die im Gegensatz zu anderen Zytostatika mild ablaufen. Die toxische Wirkung auf den Urogenitaltrakt wurde schon erwähnt.

Die kumulative Dosis ist vom Patienten abhängig, sollte aber 60 g als Grenzwert nicht überschreiten. Nach höheren kumulativen Dosen von 120 – 140 g wurde von dem Auftreten einer zytostatikainduzierten Kardiomyopathie berichtet (69). Wie generell bei zytostatischen Therapien besteht auch bei der Gabe von Cyclophosphamid das Risiko, dass als Spätfolge der Therapie Malignome oder ihre Vorstufen auftreten können. Ein erhöhtes Risiko besteht für die Entwicklung von Harnwegskarzinomen sowie für myelodysplastische Veränderungen bis hin zu akuten Leukämien. (www.gifte.de)

1.2. Aktueller Stand zur Cyclophosphamidtherapie bei systemischer Sklerose

Eine umfassende Studie auf diesem Gebiet ist die Scleroderma Lung Study (=SLS) von Tashkin et al. aus dem Jahre 2006 (8). In dieser Studie wurde multizentrisch in den USA bei 145 Patienten getestet, welchen Effekt eine einjährige orale Gabe von CYC versus Placebo hat. In der CYC-Gruppe waren 73 Patienten, in die Placebogruppe wurden 72 Patienten eingeschlossen. Die Patienten wurden weitere 12 Monate ohne Therapie nachbeobachtet. Es wurde nach 12 Monaten eine signifikante Verbesserung der Forcierten Vitalkapazität (=FVC) und der totalen Lungenkapazität (=TLC) um 10 % des Ausgangswertes festgestellt. Die Diffusionskapazität für CO (= DLCO SB) zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen. Der moderate positive Effekt auf die FVC verflachte nach einem weiteren Beobachtungszeitraum ohne Cyclophosphamidgabe von 12 Monaten. Es wurde die subjektive Verbesserung der Dyspnoe und des Hautscores angegeben, die jedoch nicht durch die Diagnostik objektiviert werden konnten (8).

Eine Metaanalyse von 9 Studien von Nannini et al. (44) zeigte, dass nach 12 Monaten eine moderate Verbesserung der FVC und der DLCO SB zu verzeichnen ist. Moderat bedeutet in diesem Falle eine Verbesserung um unter 10 % des Ausgangswertes. Laut der Metaanalyse macht es keinen Unterschied, ob Cyclophosphamid oral oder i.v. gegeben wird. Diese Studie bezieht sich nur auf die

Lungenfunktion und betrachtet weder Entzündungsparameter noch Hautscore oder subjektives Befinden der Patienten.

Eine weitere Metaanalyse über 15 Studien publiziert von Bérezné et al. (4) zeigt, welche Parameter in den verschiedenen Studien zur Beurteilung der Effektivität von CYC bei Patienten mit systemischer Sklerose und LF in den letzten Jahren verwendet wurden. Folgende Kombinationen wurden zur Evaluation eingesetzt:

FVC, DLCO SB	9 x
BAL (Bronchoalveolar lavage)	1 x
HRCT (High Resolution CT), FVC, DLCO SB	3 x
HRCT, FVC, DLCO SB, BAL	1 x
HRCT, FVC, DLCO SB, BAL, dyspnea score	1 x

Die EPOSS – Gruppe hat im Januar 2009 Empfehlungen für Endpunkte in klinischen Studien mit PAH - SSc – Patienten herausgegeben (13):

Domäne	Tests
Lungengefäßwiderstand/ pulmonal-arterieller Druck	Echokardiographie, Rechtsherzkatheter
Körperliche Belastbarkeit	6-MWD, O2-Sättigung bei Belastung
Dyspnoe	Visuelle Analogskala
Behandlungsabbruch	Schwere, sehr schwere Nebenwirkungen
Lebensqualität/ Alltagsaktivitäten	SF-36 („ short form“), HAQ-DI
Überleben	

Tab. 1: Endpunkte und Untersuchungsmethoden der EPOSS-Gruppe 2009

6-MWD = “6 minute walk distance”; HAQ-DI = “Health Assessment Questionnaire Disability Index”; SF-36 = “Short Form – 36“-Fragebogen (Self-Assessment)

Um den Effekt von CYC auch auf die Hautfibrose beurteilen zu können, wird der mRSS (modified Rodnan Skin Score) als gängiges Tool verwendet (21). Es gibt kontroverse Bewertungen des mRSS bezüglich seiner Aussagekraft im Hinblick auf den Verlauf der Erkrankung und der Organbeteiligung (49, 20). Trotz der kontroversen Aussagen ist der mRSS der Goldstandard, da die anderen Diagnostika zur Messung der Hautdicke und somit dem Ausmaß der Fibrose (Durometer, Ultraschall, Histologie, Magnetresonanztomographie) im klinischen Alltag schlecht verfügbar sind.

Zur Messung der entzündlichen Aktivität werden CRP und BSG verwendet. Die Höhe der BSG wird in Verbindung mit der Mortalität von Patienten mit systemischer Sklerose gebracht (38).

Zur Erfassung der Symptome wurden folgende Teilbereiche in Anlehnung an die Empfehlung der EUSTAR abgefragt: Allgemeinzustand, Durchblutung, Haut, Gelenke, Muskeln, Gastrointestinaltrakt, Lunge, Herz, Niere (21).

1.3. Fragestellung

Ziel der vorliegenden Arbeit ist, die Therapie mit Cyclophosphamid bei Patienten mit systemischer Sklerose und Lungenbeteiligung zu evaluieren, um eine bessere Aussage über den Krankheitsverlauf unter dieser Therapie machen zu können. Die Therapie mit Cyclophosphamid ist eine intensive immunsupprimierende Therapie und stellt eine Belastung für die Patienten dar. Aus diesem Grund bedarf es einer genauen Analyse der individuellen Risiken und des Nutzens der Therapie für jeden Patienten.

Im ersten Teil der Arbeit wurde eine Charakterisierung der Patienten vorgenommen. Im zweiten Teil wurde die Frage, ob einzelne Parameter oder auch Kombinationen an Parametern ein Ansprechen oder Versagen der Therapie voraussagen lassen, bearbeitet.

Um diesen Fragen besser nachgehen zu können, wurde im zweiten Teil der Arbeit das Outcome der Patienten bezüglich der FVC, der DLCO SB und des mRSS beurteilt. Je nach Veränderungen dieser Parameter wurden die Patienten in Responder und Nonresponder eingeteilt. Anhand der Gruppeneinteilungen wurden anschließend die entsprechenden statistischen Tests durchgeführt.

2. Methodik

2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Es handelt sich um eine retrospektive Studie. Per Aktenstudium (ca. 750 Akten) trugen wir die Daten von 63 Patienten mit systemischer Sklerose, die in den letzten 8 Jahren (01.05.2000-01.05.2008) an der Charité behandelt wurden, zusammen. Es wurden die Parameter (Antikörperprofil, Lungenfunktionswerte, Ergebnisse der Bronchoalveolären Lavage, HRCT, CRP, BSG, Hb, Leukozyten, klinische Symptomatik) zur 1.Cyclophosphamidgabe und zur 6. Gabe analysiert. Es erfolgte keine Nachbeobachtung der Patienten.

Einschlusskriterien sind eine nach den Kriterien von LeRoy diagnostizierte systemische Sklerose und eine i. v. Cyclophosphamidtherapie über mindestens 6 Gaben.

Die Erfüllung der ACR – Kriterien wurde zwar erfasst, war aber kein Ein- oder Ausschlusskriterium. Laut ACR – Kriterien liegt eine systemische Sklerose vor, wenn entweder das Hauptkriterium, eine symmetrische Sklerodermie proximal der Fingergrundgelenke oder mindestens zwei der Nebenkriterien, eine Sklerodaktylie, grübchenförmige Narben oder Substanzverlust der distalen Finger-/Zehenweichteile oder eine bilaterale basale Lungenfibrose, erfüllt sind. 49 (77,8 %) Patienten erfüllten die ACR-Kriterien. Da Patienten mit kurzem oder mildem Verlauf der Erkrankung die Kriterien nicht erfüllen, eignen sie sich nicht als tool bei der Patientensuche (67).

Die Patienten haben alle zu Beginn der Therapie ein Staging mit Lungenfunktionsuntersuchung, Röntgen-Thorax, HRCT und bei Nachweis einer Lungenfibrose im HRCT auch eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage erhalten. Wurde die Behandlungsindikation nicht auf Grund des Lungenbefundes gestellt, so konnte dieses Schema dementsprechend modifiziert werden. So wurde bei Patienten, die keine Belastungsdyspnoe, Sklerophonie oder einen Reizhusten hatten, auf eine BAL verzichtet.

Es wurden auch Patienten aufgenommen, die die 2. bis 5. Cyclophosphamidgabe in einer anderen wohnortnahen Klinik verabreicht bekamen und nur zu den Verlaufskontrollen in die Charité kamen. Auch aktuelle Patienten wurden

aufgenommen, von denen manche noch unter der Therapie waren, die jedoch mindestens 6 Zyklen erhalten hatten.

2.2. Erhebung der Patientendaten

2.3.1 Antikörperdiagnostik

Die Antikörperdiagnostik erfolgte im rheumatologischen Autoimmunlabor der Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinischen Immunologie der Charité, Berlin. Es wurde ein zweistufiges Verfahren angewendet: zuerst wurde auf Hep-2-Zellen, einer humanen Larynxkarzinom-Zelllinie, das Vorhandensein von antinukleären Antikörpern (ANAs) und deren Muster mittels indirekter Immunfluoreszenz nachgewiesen. In Abb. 5 ist das Muster der antinukleären Antikörper in der Immunfluoreszenz dargestellt.

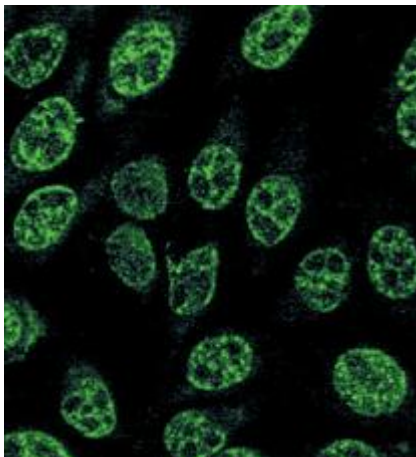


Abb. 5: antinukleäre Antikörper in der Immunfluoreszenz (15)

Danach wurden die extrahierbaren nukleären Antikörper (ENAs) mittels Enzymimmunoassay bestimmt. Es wurden folgende ENAs bestimmt: Anti-Scl70, Anticentromer Antikörper, Anti-Polymerase III, U1 RNP Antikörper, SS-A Antikörper, SS-B Antikörper, Anti-Proteasomen-Antikörper, cANCA, pANCA und Rheumafaktoren. Desweiteren wurden Anti-AT1R-Antikörper und Anti-ETAR-Antikörper bestimmt. Die beiden letzteren Antikörper befinden sich noch in der laborchemischen Erprobungsphase. Der Anti-AT1R-Antikörper ist gegen den Angiotensinrezeptor gerichtet und der Anti-ETAR-Antikörper richtet sich gegen den Endothelinrezeptor Typ A.

In der folgenden Abb. 6 sieht man das Muster der Anticentromer Antikörper in der Immunfluoreszenz.

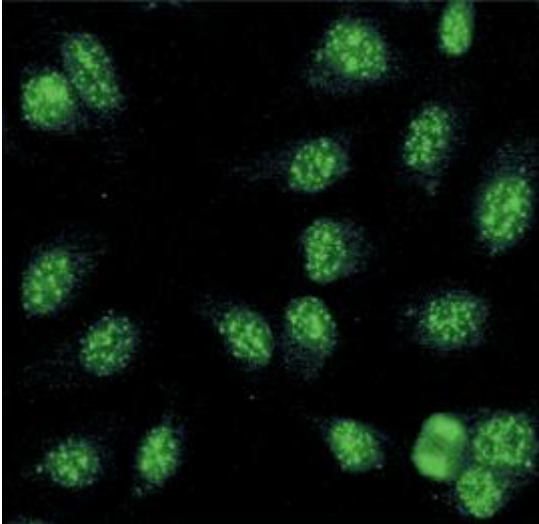


Abb. 6: Anticentromer Antikörper in der Immunfluoreszenz (15)

Der Antikörper gegen die Topoisomerase I, auch bekannt als Scl70-Antikörper, hat eine hohe Spezifität von fast 100 % für die systemische Sklerose (38). 70 % der Patienten mit einer diffusen systemischen Sklerose sind Scl70-Antikörper positiv (21). Der Nachweis erfolgt mittels indirekter Immunfluoreszenz an Hep – 2 Zellen, in der man eine feingranuläre bis homogene Musterung sehen kann. Anti-Scl70-Ak positive Patienten haben oft eine schwere Verlaufsform mit ausgeprägtem Haut- und Organbefall. Im Vordergrund steht in den meisten Fällen der Befall der Lunge in Form einer Lungenfibrose. Sehr selten findet man bei Anti-Scl70-Ak positiven Patienten noch weitere Autoantikörper (37).

Weitere Autoantikörper im Rahmen der systemischen Sklerose sind die Anticentromer-Antikörper (ACAs), die gegen Bestandteile des Centromer gerichtet sind. In diesem Falle werden die CENP-A-Antikörper und CENP-B-Antikörper nachgewiesen. Diese Antikörper werden mit dem CREST – Syndrom, einer Sonderform der limitierten systemischen Sklerose, in Verbindung gebracht. Diese Erkrankungsform ist auf der einen Seite mit einer milden Progression der Fibrose, auf der anderen Seite allerdings mit Gefäßkomplikationen wie pulmonal-arterieller Hypertonie vergesellschaftet (12). Der Nachweis von ACAs erfolgt im Rahmen der indirekten Immunofluoreszenz (siehe Abb. 6) und mittels ELISA.

2.2.2. Lungenbeteiligung

Laut Dana Point Klassifikation von 2008 spricht man von einer pulmonal-arteriellen Hypertonie, wenn der mittlere pulmonal-arterielle Druck in Ruhe größer als 25mmHg bei normal-niedrigem pulmonal-kapillären Verschlussdruck (PCWP) von < 15 mmHg im Rechtsherzkatheter ist. Bei Werten zwischen 21 – 24 mmHg spricht man laut dieser Klassifikation von Borderline-Fällen und bei Werten > 25 mmHg von einer manifesten PAH. Klinisch kann sich eine PAH durch eine Belastungsdyspnoe, eine Sinustachykardie, Schwindel, Brustschmerzen oder eine diskrete Zyanose bemerkbar machen. In der Phase der Dekompensation kann es zur Rechtsherzinsuffizienz mit Halsvenenstauung, Ödemen und Stauungsleber kommen. Bei Verdacht auf eine PAH wurde ein transthorakales Echo durchgeführt. Diese Untersuchung erlaubt eine Aussage über das Vorliegen einer pulmonal-arteriellen Hypertonie über die Kalkulation des SPAP (systolic pulmonal arterial presseure). Zur Verifizierung einer PAH wird der Rechtsherzkatheter zum direkten Nachweis gefordert (21). Werte von > 30 mmHg im transthorakalen Echo wurden als PAH gewertet. Bei 6 Patienten wurde eine Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Beim Verdacht auf eine PAH wurde das atriale Peptid NT-proBNP bestimmt. Dieser Parameter zeigt eine Belastung des rechten Herzens und eine erhöhte Dehnung der Vorhöfe an. Da zu wenige Messungen des NT-proBNP vorlagen, konnte dieser Parameter nicht ausgewertet werden.

Klinisch kann sich eine Lungenfibrose durch eine zunehmende Belastungsdyspnoe, einen Reizhusten und eine schnelle Ermüdbarkeit manifestieren (52).

Zum Screening wurde ein Röntgen Thorax angefertigt. Zusätzlich wurde noch ein High Resolution-CT (HRCT) des Thorax durchgeführt.

Bei Verdacht auf eine Alveolitis wurde eine Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) veranlasst. Die BAL wurde durch Spülung des Mittellappens mit 150 ml isotoner Kochsalzlösung gewonnen. Im Anschluss wurde eine zytologische Untersuchung mittels FACS durchgeführt, bei der die unterschiedlichen Populationen der Makrophagen, Lymphozyten, neutrophile und eosinophile Granulozyten quantifiziert und in ihrer prozentualen Verteilung dargestellt werden. Diese Untersuchung gibt Aufschluss über die Genese der Alveolitis. Im Falle einer Alveolitis auf Grund der systemischen Sklerose findet man eine erhöhte Zellzahl der

eosinophilen (Norm < 0,5 %) und/ oder der neutrophilen Granulozyten (Norm < 3 %) (50) ohne Nachweis einer Infektion.

Bei jedem Patienten wurde eine Lungenfunktion (LUFU) per Bodyplethysmographie durchgeführt, bei der besonderes Augenmerk auf die FVC (= forcierte Vitalkapazität) bezüglich der Restriktion und auf die Diffusionskapazität, die DLCO SB, gelegt wurde. Mit der DLCO SB wird die Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid bei einem Atemzug (SB = single breath) gemessen. Dieser Parameter ist vor allem aussagekräftig in Bezug auf die Lungenfibrose und die Permeabilität der Gefäße.

2.2.3. Labordiagnostik

Zu Beginn und nach 6 Monaten wurden die Entzündungsparameter CRP, BSG, die Leukozytenzahl und der Hämoglobinwert der Patienten erfasst.

CRP steht für C-reaktives Protein und ist ein akute-Phase-Protein, das mit einem unspezifischen Entzündungsprozess des Körpers korreliert. Die CRP-Konzentration steigt mit einer Verzögerung von 12 – 24 h. Der Referenzbereich wird in dieser Arbeit mit < 0,5 mg/dl angegeben.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist ein Verfahren zur Darstellung erhöhter Syntheseleistungen von Akute-Phase-Proteinen im Zuge einer entzündlichen Erkrankung des Körpers. Das Verfahren erfolgt nach der Westergren Methode, wobei 1,6 ml Vollblut mit 0,4 ml 3,8 % Natriumcitratlösung ungerinnbar gemacht werden und anschließend senkrecht aufgestellt werden. Nach 1 h kann man an der Millimeterskalierung ablesen, wie weit die zellulären Bestandteile sich abgesetzt haben. Die Blutsenkung wird durch die Zunahme von zellulären Bestandteilen wie Akute-Phase-Proteinen, aber auch im Falle einer Polyglobulinämie beschleunigt. Physiologisch ist eine Senkung für Patienten < 50 Jahren von < 20 mm in der 1. h für Frauen und < 15 mm in der 1. h für Männer. Bei Patienten > 50 Jahre liegt der Normwert für Frauen bei < 30 mm in der 1. h und für Männer bei < 20 mm in der 1. h.

Die Leukozytenanzahl im peripheren Blut kann ebenfalls ein Zeichen für einen entzündlichen Prozess im Körper sein. Der Referenzbereichs des Labors definiert eine Leukozytose bei Werten > 10/ nl.

Ein weiterer diagnostischer Wert ist der Hämoglobingehalt. Bei Frauen sollte er zwischen 12 – 16 g/dl und bei Männern zwischen 13,5 – 17,5 g/dl liegen.

2.2.4. Hautscore: modified Rodnan Skin Score (mRSS)

Zur Erfassung der Hautbeteiligung wurde der modified Rodnan Skin Score (mRSS) verwendet. Dieser Score wurde von Gerald P. Rodnan eingeführt und von Thomas A. Medsger dahingehend verändert (35), dass die Einteilung um 1 Stufe heruntergesetzt wurde. Der aktuell international verwendete Score nimmt die Hautverdickung in einer Gradierung von 0 – 3 auf, wobei 0 einer normalen, nicht verdickten Hautdicke, 1 einer schwachen, 2 einer mäßigen, dennoch auf dem Unterhautfettgewebe verschieblichen und 3 einer schwerwiegenden, nicht mehr verschieblichen Hautverdickung entspricht. Die Untersuchung wird an 17 verschiedenen Körperarealen durchgeführt. Anschließend addiert man die ermittelten Werte und erhält einen Wert zwischen 0 – 51, der eine Aussage zum Befall der Haut erlaubt. Der empfohlene Index der Krankheitsaktivität liegt bei 14 Punkten (11).

2.2.5. Klinische Untersuchung

Bei der Anamnese wurde bei jedem Patienten eine klinische Untersuchung durchgeführt. Es wurden folgende Organsystemen erfragt: Herz, Lunge, Niere, Haut- und Durchblutung, Magendarmtrakt, Muskel-, Gelenkbeteiligung, Infektionen und neurologische Symptome.

Um die Herzbeteiligung zu beurteilen, wurde nach Extrasystolen, Arrhythmien und Zeichen der Herzinsuffizienz gefragt. Die Beteiligung der Niere wurde durch die Fragen nach einer Anurie, einer Proteinurie, einer Glomerulonephritis oder einer Niereninsuffizienz mit oder ohne Dialysepflicht abgedeckt. Zum Komplex Haut und Durchblutung wurde nach Teleangiectasien, Sklerodaktylie, puffy oder mechanic hands, akralen Ulcera und Amputationen, Exanthem, Bewegungseinschränkungen durch die Hautverdickung und Calcinosen gefragt. Die Raynaudsymptomatik gehört im Grunde mit zur Haut- und Durchblutungssituation. Da so viele Patienten unter einem Raynaud leiden, wurde es als einzelner Punkt erfasst. Die Sicca-Symptomatik, eine Funktionseinschränkung der adäquaten Speichelproduktion bei Nahrungsaufnahme und Tränenproduktion zur Befeuchtung des Auges, wurde erfragt. Die Dysphagie- und Refluxsymptomatik wurde im Rahmen der Anamnese aufgenommen. Zum Befall des Magendarmtraktes wurde nach Erbrechen, Diarrhoe, Völlegefühl und Übelkeit gefragt. Bei der Beurteilung der Gelenksituation ging ein, ob der Patient eine Schwellung und/ oder eine Druckschmerzhaftigkeit erlebt hatte und ob eine Bewegungseinschränkung und eine Morgensteifigkeit vorhanden war. Im

Rahmen der Muskelbeteiligung wurde erfragt, ob der Patient eine Muskelschwäche bemerkt hatte und ob es auf Grund dieser Schwäche zu einer Bewegungseinschränkung gekommen war. Im Rahmen der Neurologie wurde nach Kopfschmerzen, Schwindel, Parästhesien, Polyneuropathie und Synkopen gefragt. Da die Patienten durch die Therapie immunsupprimiert sind, wurde das Auftreten von schweren Infektionen, die zu einem stationären Aufenthalt führten, in die Tabelle aufgenommen. Die subjektive Einschätzung der Patienten ihres Allgemeinzustand wurde mit aufgenommen.

Seit 2004 gibt es einen standardisierten Fragebogen von der DNSS (deutsches Netzwerk für systemische Sklerose) zur Erfassung der Symptomatik. Da die Erhebung der Daten schon 2000 begonnen wurde, konnte dieser nicht verwendet werden.

2.2.6. Cyclophosphamidtherapie

Die Therapie mit Cyclophosphamid kann intravenös als Bolustherapie oder oral als tägliche Therapie verabreicht werden.

Im Folgenden wird das Therapieregime der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie der Charité Berlin, Campus Mitte, vorgestellt:

Die Patienten bekommen bei guter Verträglichkeit 6 Boli in steigender Dosierung (1.Bolus à 800 mg, dann Erhöhung auf 1000 mg) verabreicht, anschließend wird eine Verlaufskontrolle durchgeführt, um den Therapieerfolg zu evaluieren und das weitere Therapieregime anhand der aktuellen Befunde zu planen.

Die Cyclophosphamidtherapie erfolgt in den meisten Fällen stationär, kann aber auch je nach Verträglichkeit ambulant durchgeführt werden.

Die Patienten bekommen ein Antiemetikum aus der Gruppe der Setrone, Zofran, direkt vor der Infusion gespritzt. Zofran wirkt über die selektive Blockade der zentralen 5-HT₃-Rezeptoren antiemetisch. Es erfolgte eine weitere Zofraneinnahme von erneuten 8 mg per os nach 4 bzw. 8 h. Sie nehmen 4 mg Mesna (2-Mercaptoethan-sulfonat-Natrium) per os zu Beginn der Infusionstherapie nach 4 und 8 Stunden zur Prophylaxe einer Blasenkomplikation ein. Cyclophosphamid wird in

500 ml einer Vollelektrolytlösung (E 153) als Trägerstoff über 4h infundiert. Nach der Infusion wird eine i.v. Hydratation mit 1000 ml NaCl 0,9 % und eine i.v. Lasixgabe von 20 mg durchgeführt. Am Folgetag bekommen die Patienten 8 mg Zofran oral morgens verabreicht. Bei starker Übelkeit können zusätzlich 4 mg Dexamethason i.v. zur besseren Verträglichkeit verabreicht werden.

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind in 10 Kategorien erfasst worden.

Unter Störungen des Magendarmtraktes gingen folgende Symptome ein: Appetittlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Die neurologischen Symptome umfassen Kopfschmerzen, Schwindel, Synkopen und Tremor. Fieber, Schüttelfrost und Nachtschweiß wurden zu einer Kategorie zusammengefasst. Stationär behandlungsbedürftige Infektionen unter der Therapie gingen als ein weiterer Punkt ein. Weitere Unverträglichkeiten, die einzeln aufgeführt wurden, waren Exanthem, Blasenprobleme, Alopezie und Veränderungen der Laborparameter wie eine Leukopenie und ein Transaminasenanstieg.

2.3. Retrospektive Analyse

Die Basisdaten (Alter, Geschlecht, Erkrankungsform, Erstdiagnose, Dauer der Hautmanifestation, Dauer der Organmanifestation, Antikörperstatus) wurden zu Beginn der Behandlung erfasst. Verlaufparameter wurden zu jedem Termin erneut erhoben. Zu diesen zählten die Entzündungsparameter (CRP, BSG, Leukozyten, Hämoglobinwert) und die Parameter zur Beurteilung der Lungenfunktion (PAH-Messung, HRCT, bronchoalveläre Lavage: Makrophagen, Lymphozyten, Eosinophile, Neutrophile, FVC, DLCO SB, Röntgen Thorax), sowie der mRSS zur Beurteilung der Haut. Ebenfalls wurde auch zu jedem Termin der Symptomkomplex der Patienten erneut abgefragt. Zur Therapie wurden aufgenommen: aktuelle Boluszahl und Dosierung, Verträglichkeit und möglicherweise Nebenwirkungen, die nach dem letzten Bolus aufgetreten waren. Weitere Angaben zur Therapie wie zum Beispiel begleitende Kortisonbolustherapie, Erhaltungsdosis an Glukokortikoiden und auch eine Prostaglandintherapie wurden jeweils erneut erfasst.

2.4. Statistik

Die Statistik wurde mittels SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 15, 2006 erstellt.

Für die deskriptive Analyse der Kohorte kamen Häufigkeitsberechnungen und Berechnungen der Mittelwerte, der Standardabweichung, der Minima, Maxima, des Medians und der Interquartilranges (25 % und 75 %) zum Einsatz.

Zur Analyse der Zusammenhänge zwischen zwei Parametern wurden im Falle von dichotomen Parametern Kreuztabellen mit anschließendem Fisher-Test, einem Spezialfall des Chi-Quadrat-Testes, erstellt. Der Fisher-Test beruht auf der Vierfelderkontingenztafel und der Annahme einer Nullhypothese, die besagt, dass keine Abhängigkeit zwischen den zu testenden Variablen besteht. Ergibt sich bei der Berechnung ein $p < 0,05$, so wird die Nullhypothese verworfen und die Gegenhypothese, eine Abhängigkeit der beiden Variablen angenommen. Es wird die exakte 2-seitige Signifikanz angegeben.

Die Parameter wurden in den einzelnen Datensätzen auf Normalverteilung hin getestet. Da keine Normalverteilung vorlag, kam für Vergleiche von metrischen Parametern zwischen zwei Gruppen der U-Test nach Mann-Whitney zum Einsatz. Dieses Testverfahren berechnet aus den Variablen in den zwei definierten Gruppen Rangsummen und entscheidet anhand dieser, ob die zwei Gruppen tatsächlich einen Unterschied aufweisen. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wird als exakte 2-seitige Signifikanz angegeben.

Es wurde eine bivariate und eine anschließende multivariate Analyse (logistische Regression) durchgeführt, um anhand der Gruppeneinteilung im zweiten Teil der Arbeit die Abhängigkeit des Ansprechens auf die Cyclophosphamidtherapie anhand einer Veränderung der FVC, der DLCO SB oder des mRSS, zu beurteilen. Die logistische Regression unterstellt einen nicht-linearen Zusammenhang zwischen der dichotomen, abhängigen Variablen und einer unabhängigen (univariate Analyse) oder mehrerer unabhängiger (multivariate Analyse) Variablen. Im Falle der multivariaten Analyse nimmt das Modellbildungsverfahren schrittweise neue Variablen auf bis keine Verbesserung der Modellvorhersage durch Aufnahme einer

weiteren Variablen erzielt werden kann. Eine Variable hat einen signifikanten prognostischen Wert, wenn das Konfidenzintervall für das Odds Ratio nicht die 1 enthält.

Anschließend führten wir noch ROC-Analysen (Receiver Operating Curve) durch. Dieses Verfahren ist eine Methode zur Bewertung und Optimierung von Schwellenwerten von kontinuierlichen Variablen als Test. In der Arbeit wurde es zur Beurteilung der Einteilung in Responder und Nonresponder anhand der Veränderungen bezüglich der FVC, DLCO SB und des mRSS verwendet. Die ROC-Kurve stellt die Entwicklung der Sensitivität und der Spezifität für eine dichotome Zielgröße dar, wenn man schrittweise alle gemessenen Werte der kontinuierlichen Variablen, die als Vorhersageparameter genutzt werden soll, als möglichen Schwellenwert annimmt. Die Sensitivität besagt wie gut ein Verfahren wirklich Kranke als krank identifizieren kann und die Spezifität steht für das Erkennen von Gesunden. Auf der Ordinate wird die Sensitivität und auf der Abszisse $1 - \text{Spezifität}$ aufgetragen. Anschließend berechnet man die AUC (area under the curve). Als Faustregel gilt, eine zu verwertende Trennschärfe beginnt bei Flächen über 0,7. Der Schwellenwert mit dem optimalen Verhältnis von Sensitivität zu Spezifität ist der Punkt der Kurve, der am nächsten zur linken oberen Ecke des Koordinatensystems liegt (www.gim.unmc.edu/dtests/roc3.htm).

Aus Gründen der Auswertbarkeit wurden Datumsangaben der Patienten zum Beispiel zum ersten Auftreten einer Haut- oder Organmanifestation folgendermaßen vervollständigt: Wenn nur eine Jahreszahl angegeben war, so wurde jeweils der 01.06. als Jahresmitte angegeben. Wenn der genaue Tag des Monats fehlte, wurde jeweils der 15. als Monatsmitte in die Tabelle aufgenommen.

2.5. Literaturrecherche

Um die Arbeit in einen wissenschaftlichen Kontext einzufügen und zu sehen, was zum Thema schon bearbeitet wurde, wurde eine Literaturrecherche durchgeführt.

Die Suche wurde mittels der Onlinedatenbank Pubmed (www.pubmed.com) vorgenommen. Zusätzlich kamen Fachbücher zum Einsatz. Folgende Suchbegriffe wurden einzeln oder in Kombination in die Suchmaschine eingegeben: scleroderma, systemic sclerosis, cyclophosphamide, lung disease, lung function, pathogenesis, therapy, autoantibodies, quality of life, bronchoalveolar lavage, skin manifestation, renal crises, renal crisis - therapy. Alle Quellen sind im Literaturverzeichnis aufgeführt.

3. Resultate

In diesem Kapitel der Arbeit werden die Resultate dargestellt. Im ersten Teil werden die Ergebnisse der gesamten Kohorte vorgestellt. Im zweiten Teil wurde die Kohorte anhand ihres Outcome bezüglich der Lungenfunktionsparameter FVC und DLCO SB und des mRSS in drei Subgruppen eingeteilt. Für die jeweiligen Subgruppen wurde eine separate statistische Analyse angeschlossen.

3.1. Patientencharakterisierung

Geschlecht	Weiblich	46 (73,0 %)	
	Männlich	17 (27,0 %)	
Erkrankungsform	dSSc	48 (76,2 %)	
	ISSc	15 (23,8 %)	
ACR	Erfüllt	49 (77,8 %)	
	Nicht erfüllt	11 (17,5 %)	
Erkrankungsdauer			
Dauer RP-ED in Jahren	Mittelwert: 4,5	Dauer RP – CYC in Jahren	Mittelwert: 6,4
Dauer 1. Hautmanifestation – ED in Jahren	Mittelwert: 1,4	Dauer 1.Hautmanifestation – CYC in Jahren	Mittelwert: 4,2
Dauer 1. Organmanifestation – ED in Jahren	Mittelwert: 1,0	Dauer 1.Organ – Manifestation – CYC in Jahren	Mittelwert: 3,6

Tab. 2: Patientencharakterisierung, RP = Raynaudphänomen, ED = Erstdiagnose

Insgesamt wurden 63 Patienten in die Auswertung aufgenommen. Davon waren 46 weiblich (73 %) und 17 männlich (27 %). Diese Verteilung entspricht einem Verhältnis von 3 – 4 : 1. Das durchschnittliche Alter bei Therapiebeginn betrug 56,3 Jahre, wobei das Minimum bei 20,5 das Maximum bei 81,3 Jahren lag. Der Median lag bei 58 mit einem IQR von 48,2 und 67,1 Jahren.

Die ACR – Kriterien wurden von 49 Patienten (77,8 %) erfüllt. 11 Patienten (17,5 %) erfüllten sie nicht und bei drei Patienten (4,7 %) wurde keine Angabe gemacht. Dies entspricht der Aussage von Wigley et al. (67), dass nur circa 70 % der Patienten mit den ACR – Kriterien erfasst werden, da milde Krankheitsverläufe oder auch eine limitierte systemische Sklerose durch das Raster der ACR – Kriterien fallen.

Die Indikation zur Therapie wurde bei 47 Patienten (74,6 %) auf Grund einer Lungenfibrose gestellt. Bei sechs Patienten (9,5 %) stellte eine stark progrediente Hautbeteiligung die Behandlungsindikation. In sieben Fällen (11,1 %) wurde die

Therapie eingeleitet, da es zur Muskelbeteiligung gekommen war. In weiteren drei Fällen (4,8 %) war angegeben, dass die vorhergehende medikamentöse Therapie nicht mehr suffizient war und die Therapie eskaliert werden musste.

Die Erkrankungsdauer der Patienten wurde vom ersten Auftreten der Haut- oder Organbeteiligungen bis zur Erstdiagnose (ED) erfasst und weiter wie lange es von der Erstdiagnose bis zur ersten Cyclophosphamidgabe dauerte. Das Auftreten eines Raynaud und das Auftreten der ersten Hautmanifestationen wurde separat untersucht.

Das Raynaudphänomen trat durchschnittlich 4,5 Jahre vor der ED auf. Die erste Hautmanifestation wurde durchschnittlich 1,4 Jahre vor der ED entdeckt, die erste Organmanifestation im Schnitt 1,0 vor der Sicherung der Diagnose.

Von der Erstdiagnose bis zur ersten CYC Gabe vergingen durchschnittlich 2,8 Jahre. Im zweiten Schritt wurde errechnet, wie lange es vom ersten Auftreten eines Symptoms bis zur ersten CYC Therapie dauerte. Im Schnitt waren das 6,4 Jahre vom Raynaud bis zur ersten CYC Therapie. Von der ersten Hautmanifestation bis zur ersten CYC Gabe vergingen durchschnittlich 4,2 Jahre. Die ersten Organmanifestationen traten im Schnitt 3,6 Jahre vor der ersten Cyclophosphamidtherapie auf.

3.1.1. Antikörperprofil

Anhand der vorliegenden Unterlagen der Patienten erfolgte die Einteilung in die zwei (dSSc, ISSc) Untergruppen der Erkrankung. Die Abgrenzung der Untergruppen untereinander erfolgte mittels Immundiagnostik, der klinischen Befunde und apparativen Diagnostik. 48 Patienten litten unter einer diffusen systemischen Sklerose, das entspricht 76,2 %. 15 Patienten (23,8 %) hatten eine limitierte Form der Erkrankung.

Die Antikörperdiagnostik wurde zu Beginn der Behandlung durchgeführt. In Tabelle 3 sind die Patienten in absoluten Zahlen aufgeführt, die positiv oder negativ für einen Antikörper waren. Die in Klammern angegebenen Werte sind Prozent. Für Anti-AT1R-Antikörper und Anti-ETAR-Antikörper sind Mittelwert, Standardabweichung, Median, Interquartilrange (IQR), Maxima und Minima angegeben:

Antikörper	Positiv	Negativ
Anti-Scl 70	32 (50,8 %)	30 (47,6 %)
Anticentromer	4 (6,3 %)	12 (19 %)
RNA Polymerase III	2 (3,2 %)	2 (3,2 %)
Anti-Ro SS	8 (12,7 %)	6 (9,5 %)

U1-RNP	3 (4,8 %)	1 (1,6 %)
Anti-Proteasomen	6 (9,5 %)	2 (3,2 %)
pANCA	1 (1,6 %)	2 (3,2 %)
cANCA	0 (0 %)	2 (3,2 %)
Anti-SP 100	1 (1,6 %)	1 (1,6 %)
Rheumafaktoren	15 (23,8 %)	4 (6,3 %)
Anti-AT1R-Antikörper	20,8 sd 14,3 Median 20,1 IQR 10,1 – 26,5 Min 2,00 Max 64,2	
Anti-ETAR-Antikörper	24,3 sd 15,7 Median 22,0 IQR 11,8 – 34,4 Min 2,00 Max 65,7	

Tab. 3: Autoantikörper zu Beginn der Therapie

Erhöhte ANA-Titer ($\geq 1:160$) hatten 58 Patienten (92,1 %). Bei 5 Patienten (7,9 %) waren die ANAs normaltitrig. Wie im Methodenteil beschrieben, erfolgte nach einem erhöhten ANA – Befund die Differenzierung der ENAs.

Von den Patienten waren 32 (50,8 %) positiv für den Anti-Sc170-Antikörper, 30 (47,6 %) waren negativ und bei einem (1,6 %) Patienten fehlte die Angabe. Die Antikörperträger für das Merkmal Anti-Sc170 sind folgendermaßen auf die zwei Erkrankungsformen verteilt:

		Anti – Sc170-Ak		Gesamt
		Negativ	Positiv	
Erkrankungsform	dSSc	20	28	48
	ISSc	10	4	14
Gesamt		30	32	62

Tab. 4: Anti-Sc170 Verteilung auf die Erkrankungsform; 1 Patient fehlt

28 Patienten mit diffuser Systemischer Sklerose waren Anti-Sc170-Ak positiv. Im Vergleich dazu wurden bei den Patienten mit limitierter Systemischer Sklerose nur in vier Fällen der Anti-Sc170-Antikörper nachgewiesen.

Laut der Studie von Meyer et al. findet man bei Patienten mit systemischer Sklerose meist nur einen Antikörper, ganz selten sind mehrere Antikörper nachweisbar (37). Dieser Aussage entsprechend finden sich bei den Patienten nur wenige, bei denen mehrere Antikörper nachweisbar waren. In dieser Kohorte hat ein Patient sowohl den Anti-Sc170-Ak und die Anticentromerantikörper. Bei vier Patienten konnten Anti-Sc1

70-Ak und Anti-Proteasomenantikörper nachgewiesen werden. Bei drei Patienten konnten keinerlei Antikörper nachgewiesen werden. Die Höhe des ANA-Titers hat nach bisherigen Erkenntnissen keinen Aussagewert über die Krankheitsaktivität oder das Ansprechen auf die Therapie (38).

3.1.2. Einfluss der Cyclophosphamidtherapie auf die Lungenbeteiligung Pulmonal-arterielle Hypertonie

Zu Beginn der Therapie hatten 21 (33,3 %) Patienten eine PAH, bei 39 (61,9 %) war keine PAH nachzuweisen. Die Diagnostik erfolgte zum größten Teil per Echokardiographie, d. h. kalkuliert, oder in drei Fällen per Rechtsherzkatheter. Bei drei (4,8%) Patienten fehlte die Angabe zum Vorliegen einer PAH. Zur 6. CYC Gabe wiesen von 63 Patienten 24 (38,1%) eine PAH auf, 37 (58,7 %) Patienten hatten weiterhin keine und zu zwei Patienten (3,2 %) fehlte die Information.

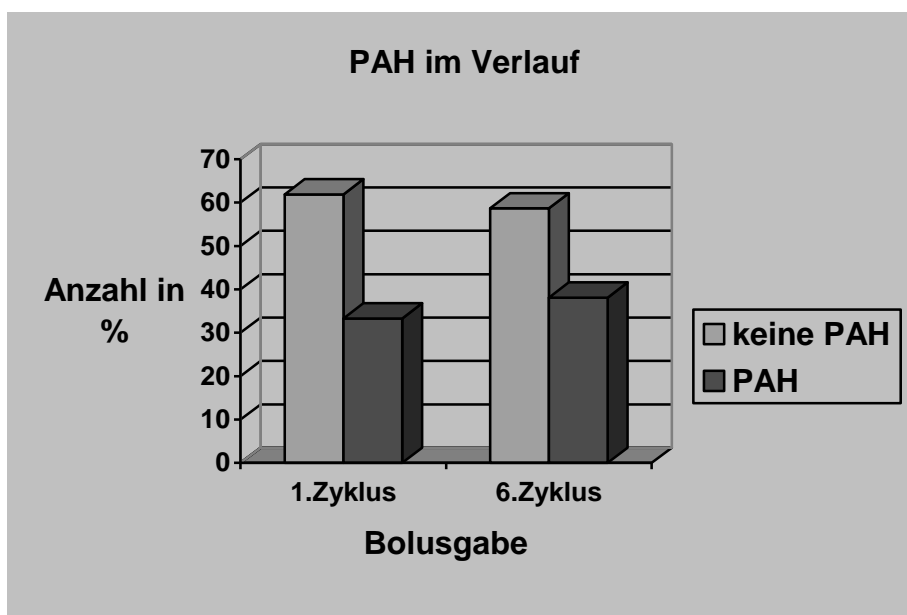


Abb. 6: Pulmonal-arterielle Hypertonie im Verlauf über die 6 Cyclophosphamidgaben in der Berliner Kohorte aufgetragen auf der X-Achse, Anzahl der Patienten in Prozent auf der Y-Achse

Lungenfibrose

Zu Beginn der Therapie hatten 47 (74,6 %) Patienten eine im HRCT gesicherte Lungenfibrose, 15 (23,8 %) waren ohne Fibrose. Zur 6. Gabe waren 48 (76,2 %) mit einer LF und 13 (20,6 %) ohne zu verzeichnen, zu zwei Patienten (3,2 %) konnte keine Aussage getroffen werden. Die Anzahl der Patienten mit Lungenfibrose veränderte sich im Therapiezeitraum geringfügig.

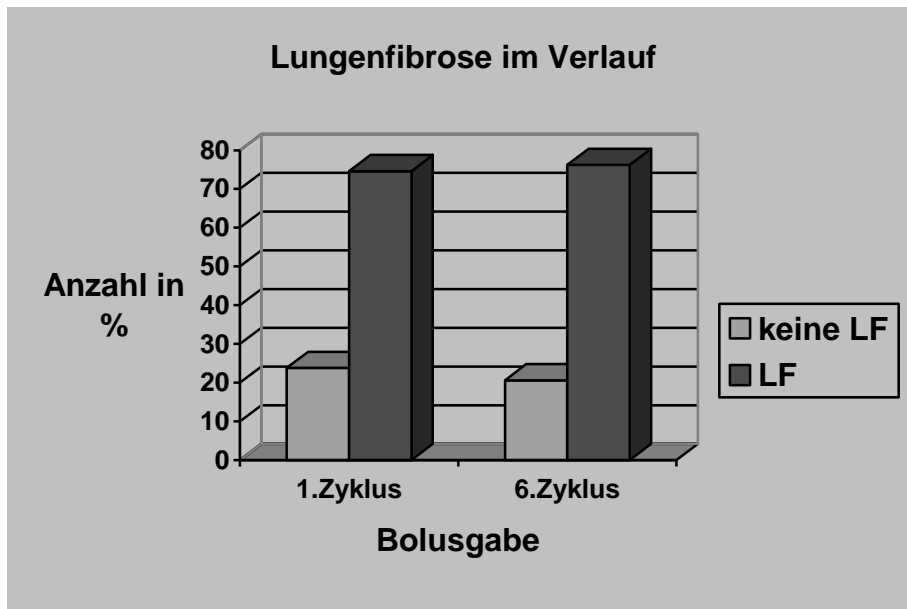


Abb. 7: Lungenfibrose im Verlauf über die 6 Cyclophosphamidgaben in der Berliner Kohorte aufgetragen auf der X-Achse, Anzahl der Patienten in Prozent auf der Y-Achse

HRCT Befunde

Zum ersten Zyklus wurden von 33 Patienten die Befunde des HRCTs ausgewertet. Bei acht Patienten (12,8 %) war keine Lungenfibrose sichtbar, 20 (32,3 %) hatten milchglasartige Verschattungen, vier (6,3 %) wiesen eine retikuläre Lungengerüstveränderung auf und bei einem Patienten (1,6 %) war ein honigwabenartiger Umbau sichtbar. Von 15 (24,2 %) Patienten fehlte die genaue Einstufung und in 15 Fällen lag keine Lungenfibrose vor, weshalb kein HRCT veranlasst wurde. Zum 6. Bolus wurden insgesamt 30 Befunde analysiert. Vier (6,3 %) Patienten hatten keine pathologischen Befunde im HRCT. Weitere 13 Patienten (20,6 %) wiesen keine Lungenfibrose auf, so dass auf eine bildgebende Diagnostik verzichtet wurde. Bei 23 (36,5 %) Patienten war eine milchglasartige Verschattung sichtbar, zwei (3,2 %) wiesen eine retikuläre Umstrukturierung auf, bei einem (1,6%) war ein honigwabenartiger Umbau sichtbar. Die Zahl der Fehlenden belief sich auf 20 (34,2 %).

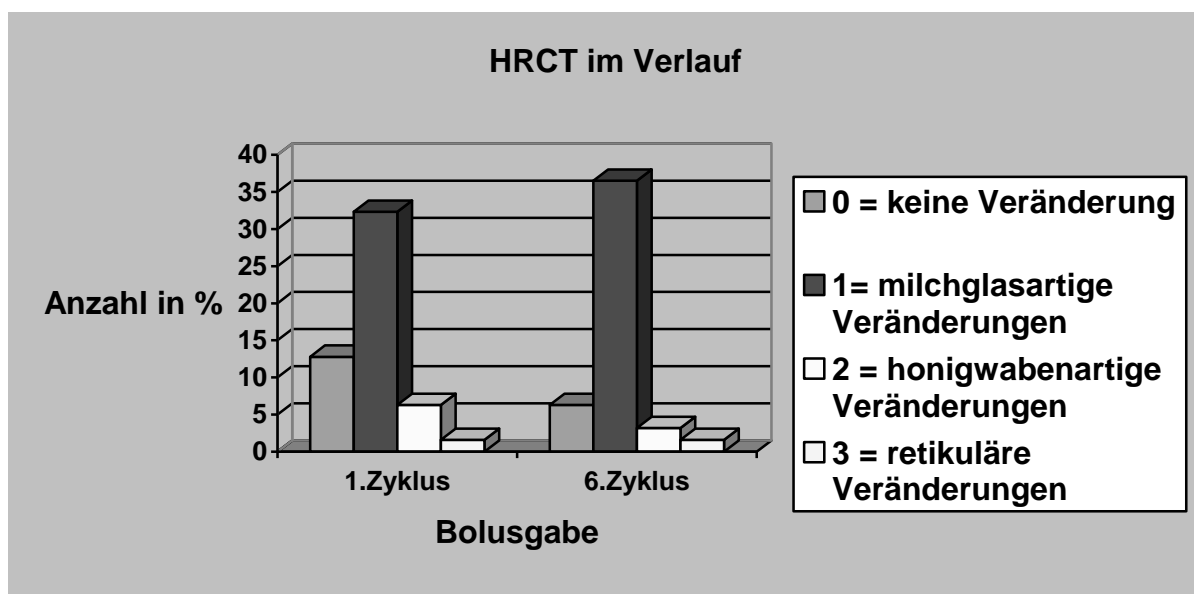


Abb. 8: HRCT Befunde im Verlauf über die 6 Cyclophosphamidgaben in der Berliner Kohorte aufgetragen auf der X-Achse, Anzahl der Patienten in Prozent auf der Y-Achse

Insgesamt sind 19 Patienten in ihrer Einteilung konstant geblieben. Von diesen wiesen vier zum 1. und auch zum 6. CYC Bolus keine Lungenfibrose auf. In der Kategorie der milchglasartigen Verschattung waren 13 Patient zum 1 und 6. Zyklus eingeteilt. Eine Verschlechterung von physiologischem Befund zur milchglasartigen Verschattung war bei zwei Patienten abgelaufen und ein Patient hatte sich von retikulärer zu milchglasartiger Verschattung verbessert. In der Kategorie der retikulären und honigwabenartigen Umbaus waren jeweils ein Patient konstant befundet worden.

Lungenfunktionsbefunde im Verlauf

Die FVC betrug im Median zu Beginn der Therapie 80,1 %/Soll mit einer IQR von 70,3 – 91,5 %/Soll und blieb zum 6. Bolus mit 80,6 %/Soll mit einer IQR von 72,8 – 89,0 %/Soll konstant (Tab. 5). Es wurde ein p von 0,811 vom ersten versus den sechsten Zyklus errechnet, so dass die Veränderung der FVC nicht signifikant ist. Die DLCO SB betrug im Median zur ersten Gabe bei den Patienten 54,7 %/Soll mit einer IQR von 41,6 – 71,2 %/Soll und blieb mit 56,3 %/Soll zum sechsten Bolus (IQR 44,3 – 64,4 %/Soll) ebenfalls relativ stabil. Das Ergebnis war mit einem p = 0,846 nicht signifikant.

		FVC 1.	FVC 6.	DLCO SB 1.	DLCO SB 6.
N	Gültig	43	46	42	46
	Fehlend	20	17	21	17
Median		80,1	80,6	54,7	56,3
IQR		70,3 91,5	72,8 89,0	41,6 71,2	44,3 64,4
Mittelwert		80,7	80,9	56,6	56,1
Standardabweichung		16,4	12,8	17,1	16,1
Minimum		38,3	39,5	26,6	26,7
Maximum		117,9	108,1	88,0	95,7

Tab. 5: FVC und DLCO SB in %/Soll zum 1. und 6. Bolus Cyclophosphamid

Bronchoalveoläre Lavage

Die Beurteilung der Bronchoalveolären Lavage wurde anhand der prozentualen Zellzusammensetzung vorgenommen. Zur Auswertung lagen zum 1. Zyklus 23 und zum 6. Zyklus 9 Befunde der durchgeführten BALs vor.

Die unten aufgeführte Tabelle 5 enthält die Mittelwerte, Mediane und Interquartilbereiche der jeweiligen Zellpopulationen zu Beginn und zur 6. CYC Gabe:

	1. Bolus	6. Bolus	p 1 versus 6
Makrophagen %	M 71,17 (23/63) Med 74,00 IQR 58,00 – 89,00	M 25,00 (8/63) Med 77,00 IQR 74,50 – 89,00	0,457
Lymphozyten %	M 10,45 (23/63) Med 6,50 IQR 2,00 – 14,00	M 5,00 (9/63) Med 5,00 IQR 2,75 – 6,00	0,390
Neutrophile %	M 10,45 (22/63) Med 7,25 IQR 3,38 – 16,25	M 14,00 (6/63) Med 5,50 IQR 2,00 – 21,75	0,711
Eosinophile %	M 6,14 (18/63) Med 5,00 IQR 1,38 – 7,38	M 3,42 (6/63) Med 2,00 IQR 1,25 – 4,88	0,270

Tab. 6: Bronchoalveoläre Lavage, Zellzusammensetzung; die in () angegebenen Werte sind die Anzahl der verwendeten Fälle

Die Zellzusammensetzung der Bronchoalveolären Lavage veränderte sich dahingehend, dass der Makrophagenanteil anstieg und der neutrophile, lymphozytäre und der eosinophile Anteil geringer wurde. Es lagen keine signifikanten Veränderungen vor.

3.1.5. Einfluss der Cyclophosphamidtherapie auf die Entzündungsparameter und den Hautscore

In diesem Kapitel werden die Laborparameter CRP (C reaktives Protein), BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit), die Leukozyten und der Hämoglobingehalt der Patienten betrachtet. Ebenfalls werden der Hautscore und die Symptomatik der Patienten zur Beurteilung der Krankheitsprogredienz vorgestellt. Sie wurden für alle Patienten zu Beginn und nach 6 Cyclophosphamidgaben errechnet.

Entzündungsparameter

Der unten angegebenen Tabelle 7 ist der Verlauf des C reaktiven Proteins (CRP) in mg/dl bei einem Referenzwert von < 0,5 mg/dl zu entnehmen:

CRP in mg/dl	1.	6.	P 1 versus 6
N Gültig	59	56	0,544
Fehlend	4	7	
Median	0,70	0,43	
IQR	0,21 – 1,43	0,20 – 1,30	
Mittelwert	1,09	1,37	
Standardabweichung	1,44	2,23	
Minimum	0,03	0,03	
Maximum	9,22	11,80	

Tab. 7: CRP in mg/dl zur 1. und 6. Cyclophosphamidgabe

Zu Beginn der Studie lag der Median bei 0,70 mg/dl (IQR 0,21 – 1,43 mg/dl) und nach 6 Gaben lag er bei 0,43 mg/dl (IQR 0,20 – 1,30 mg/dl). Physiologisch sind Werte < 0,5 mg/dl, so dass der zweite Wert im physiologischen Bereich liegt.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) der Patienten war bei einem alters- und geschlechtsabhängigen Referenzwert von höchstens 20 mm/ 1.h im Schnitt erhöht.

Zu Beginn der Therapie lag sie bei 23,0 mm/ 1.h (IQR 9,8 – 43,0 mm/ 1. h) und zum 6. Bolus bei 29,0 mm /1.h (IQR 13,5 – 43,5 mm/ 1.h).

BSG in mm/1.h	1.	6.	P 1 versus 6
N Gültig	50	54	0,537
Fehlend	13	9	
Median	23,0	29,0	
IQR	9,8 – 43,0	13,5 – 43,5	
Mittelwert	31,2	31,1	
Standardabweichung	26,1	20,2	
Minimum	2	3	
Maximum	102	82	

Tab. 8: Blutsenkungsgeschwindigkeit in mm/h zur 1. und 6. Cyclophosphamidgabe

Weitere Entzündungsparameter, die Leukozyten und der Hämoglobinwert (Hb), waren jeweils mit ihrem Median und den Mittelwerten zu beiden Beobachtungszeitpunkten im Normbereich. Betrachtet man die Minima und Maxima der Untersuchung, stellt man fest, dass pathologische Werte enthalten sind. Ob man aus dieser Tatsache schlussfolgern kann, dass einige Patienten mit einer Veränderung der Leukozyten und/ oder dem Hämoglobingehalt reagieren, bleibt fraglich, da diese Parameter aus unterschiedlichen Gründen Veränderungen aufweisen können und man keinen kausalen Zusammenhang herstellen kann.

Leukozyten /nl	1.	6.
N Gültig	59	60
Fehlend	4	3
Median	7,6	8,1
IQR	6,2 – 10,6	6,3 – 10,2
Mittelwert	8,5	8,5
Standardabweichung	3,3	3,2
Minimum	2,7	4,0
Maximum	18,8	20,0

Tab. 9 : Leukozyten in / nl zur 1. und 6. Cyclophosphamidgabe

Hämoglobin in g/dl	1.	6.
N		
Gültig	60	59
Fehlend	3	4
Median	13,1	12,7
IQR	12,1 – 13,9	11,2 – 13,6
Mittelwert	12,8	12,5
Standardabweichung	1,7	1,5
Minimum	5,9	9,4
Maximum	16,0	16,3

Tab. 10: Hämoglobinwert in g/dl zur 1. und 6. Cyclophosphamidgabe

Hautscore

Der mRSS lag zum 1. Bolus im Median bei 14,5 (IQR 9,5 – 23,3), zum 6. Bolus konnte er im Median mit 15,0 Punkte stabil gehalten werden (IQR 7,5 – 20,0). Die Spanne reicht beim 1. Bolus von einem Hautscore von minimal 2 Punkten bis zu einem maximalen Wert von 31 Punkten. Beim 6. Bolus lag der minimale Wert bei einem Punkt und der maximale zeigte eine sehr starke Hautbeteiligung mit 45 Punkten.

mRSS in Punkten	1.	6.	p 1 versus 6
N			
Gültig	30	33	0,644
Fehlend	33	30	
Median	14,5	15,0	
IQR	9,5 – 23,3	7,5 – 20,0	
Mittelwert	15,3	15,1	
Standardabweichung	8,6	9,7	
Minimum	2,0	1,0	
Maximum	31,0	45,0	

Tab. 11: mRSS zur 1. und 6. Cyclophosphamidgabe

Symptomatik

Die Symptomatik der Patienten veränderte sich während des Behandlungszeitraumes. Eine Lungenbeteiligung im Sinne von Husten oder einer Dyspnoe wurde bei der ersten Gabe von einem Drittel der Patienten angegeben. Zum 6. Bolus gaben

drei Patienten weniger diese Symptome an. Palpitationen des Herzens im Sinne von Extrasystolen beklagten 5 Patienten zu Beginn der Therapie. Diese Symptomatik erwies sich als regredient. Desweiteren gaben zum 6. Bolus nur noch zwei Patienten eine Nierenproblematik an. Zwei Patienten mit Siccasymptomatik zum 1. Bolus, wiesen zum 6. keine mehr auf. Das Raynaud blieb bei allen 61 Patienten gleich, jedoch veränderte sich die Hautbeteiligung. Beim 1. Bolus hatten 24 Patienten eine Hautveränderung angegeben und im Folgenden beklagten nur noch 17 Patienten eine Veränderung ihrer Hautbeschaffenheit. Die Refluxsymptomatik, die von einem Patienten zum 1. Termin hin angegeben worden war, fand sich zum 2. Termin hin bei weiteren zwei Patienten. Im Gegensatz dazu gaben zwei Patienten weniger eine Dysphagie an. Eine Beteiligung des Gastrointestinaltraktes beklagten neun Patienten zu Beginn der Therapie. Zum 6. Bolus wurde diese Symptomatik noch von sechs Patienten angegeben. Gelenk- und Muskelbeteiligung wurden jeweils zum 1. Termin von 18 und zum 2. Termin von 13 Patienten angegeben. Neurologische Symptome gaben vier und dann noch zwei Patienten an. Die folgende Tabelle 12 gibt die Symptome der Patienten zum 1. und 6. Bolus wieder:

	1. Bolus n = 63	6. Bolus n = 63
Lunge	21 (33,3 %)	18 (28,6 %)
Herz	5 (7,9 %)	0 (0 %)
Niere	3 (4,8 %)	2 (3,2 %)
Sicca	2 (3,2 %)	0 (0 %)
Raynaud	61 (96,7 %)	61 (96,7 %)
Haut	24 (38,1 %)	17 (27,0 %)
Reflux	1 (1,6 %)	3 (4,8 %)
Dysphagie	9 (14,3 %)	7 (11,1 %)
Gastrointestinal- trakt	9 (14,3 %)	6 (9,5 %)
Infektion	1 (1,6 %)	0 (0 %)
Gelenke	18 (28,6 %)	13 (20,6 %)
Muskel	18 (28,6 %)	13 (20,6 %)
Neuro	4 (6,3 %)	2 (3,2 %)

Tab. 12: Symptome der Patienten, angegebene Werte, wenn Symptomatik vorliegt; n = Anzahl der Patienten

Die subjektive Einschätzung der Patienten ihrer Situation wurde durch die Frage nach dem Allgemeinzustand evaluiert:

	1. n = 63	6. n = 63
Keine Veränderung	41 (65,1 %)	42 (66,7 %)
Verschlechterung	22 (39,6 %)	10 (15,9 %)
Verbesserung		11 (17,7 %)

Tab. 13: Allgemeinzustand der Patienten; n = Anzahl der Patienten

Bei Therapiebeginn hatten 41 Patienten keine subjektive Veränderung festgestellt und 22 Patienten hatten eine Verschlechterung des persönlichen Zustandes bemerkt. Zum 6. Bolus der Therapie gaben 42 Patienten an, keine Veränderung des Allgemeinzustandes zu bemerken. Bei 10 Patienten hatte sich der Zustand nach subjektivem Empfinden verbessert und 11 Patienten gaben eine Verschlechterung ihres Allgemeinbefindens an.

3.1.4. Cyclophosphamidtherapie

Da die Patienten unterschiedlich therapiert worden sind, wurde eine genaue Differenzierung der verschiedenen Parameter wie Anzahl der Zyklen, Einzeldosis, kumulative Dosis, Dauer der Therapie und unerwünschte Arzneimittelwirkungen vorgenommen. Die Patienten erhielten durchschnittlich 839,60 mg CYC pro Bolus. Nach der 6. Bolusgabe hatten die Patienten im Median 5,4 g CYC erhalten (IQR 5,1 - 5,7 g). Die minimale kumulative Dosis lag bei 4,0 g, die maximale kumulative Dosis bei 6,1 g.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zur Bestimmung der unterschiedlichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurden alle Zyklen (n = 422) der Patienten betrachtet und nicht nur die Verlaufskontrollen zum 1. und 6. Cyclophosphamidgabe.

Irritationen des Gastrointestinaltraktes wurden in zehn Fällen (2,4 %) angegeben. Unter diese Kategorie fielen Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Appetitlosigkeit. In acht Fällen (1,9 %) kam es unter der Therapie zu einer Infektion, die eine stationäre Behandlung erforderte. Neurologische Symptome wurden in sieben Fällen (1,7 %) beklagt. Unter diese Kategorie waren Kopfschmerzen, Schwindel, Synkopen und

Tremor zusammengefasst worden. Bei weiteren zwei Zyklen (0,5 %) trat anschließend ein Exanthem auf. Vereinzelt traten auch Blasenprobleme, Alopezie, eine Leukozytopenie und ein Transaminasenanstieg auf. Bei 370 Zyklen wurden keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen angegeben. Bei 47 Zyklen wurde eine oder mehrere unerwünschte Wirkungen des Medikamentes genannt. Zu fünf Zyklen waren keine Angaben gemacht worden. Aus der unten aufgeführten Tabelle 13 können die aufgetretenen unerwünschten Arzneimittelwirkungen entnommen werden:

	Häufigkeit (Prozent)
Keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen	370 (87,9 %)
1 Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation	10 (2,4 %)
2 Kopfschmerz, Synkope, Zittern, Schwindel	7 (1,7 %)
3 Fieber, Nachtschweiß, Schüttelfrost	3 (0,7 %)
4 Infektion	8 (1,9 %)
5 Exanthem	7 (1,7 %)
6 Blasenprobleme	2 (0,5 %)
7 Alopezie	2 (0,7 %)
8 Leukozytopenie	3 (0,7 %)
9 Transaminasenanstieg	2 (0,7 %)
1 + 2	1 (0,2 %)
1 + 3	1 (0,2 %)
1 + 5	1 (0,2 %)
Fehlend	5 (1,2 %)

Tab. 13: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, in () Prozent an den Gesamtfällen

In 412 Fällen erfolgte die Cyclophosphamidgabe. Die Therapie wurde bei sieben Bolusgaben abgebrochen. In sechs Fällen konnte die Gabe wegen einer Infektion nicht durchgeführt werden. In einem Fall hatte sich die Gesamtsituation verbessert, so dass die Therapie ausgesetzt werden konnte.

	Häufigkeit (Prozent)
Kein Abbruch	412 (97,9 %)
Abbruch wegen Infektion	6 (1,4 %)
Abbruch wegen Verbesserung	1 (0,2 %)
Fehlend	3 (0,7 %)

Tabelle 14: Gründe für den Abbruch der Therapie, in () Prozent an den Gesamtfällen

Ein Patient verstarb während des Beobachtungszeitraumes am plötzlichen Herztod, nachdem es zu einer Progredienz der PAH gekommen war und sich die Dyspnoe massiv verschlechtert hatte.

3.1.5. Additive Therapien während der Cyclophosphamidtherapie

Der Focus wurde auf die Gabe von Glukokortikoiden und die Prostaglandintherapie gelegt. Die Medikamentenanamnese der Patienten wurde nicht ausgewertet. Eine Evaluation der parallelen Behandlung der Patienten mit einer PAH mit Endothelinantagonisten (Bosentan) wurde nicht vorgenommen.

Glukokortikoide

Man unterscheidet zwischen einer Stoßtherapie mit hohen Dosen in der Größenordnung von 50 – 1000 mg und einer täglichen Einnahme von 4 – 20 mg. Nach einer Stoßtherapie muss die Dosis langsam wieder an die Erhaltungsdosis angepasst werden. Das erklärt auch die doch für eine Erhaltungsdosis sehr hohen täglichen Gaben von z. B. 40 mg /d. Diese Patienten befinden sich im Reduktionsschema nach einer Steroidbolustherapie. Insgesamt erhielten 36 Patienten der 63 Patienten bei der 1. Cyclophosphamidgabe Glukokortikoide. Die minimale Dosis betrug 5 mg/d und die maximale Dosis 40 mg/d. Der Median lag bei 5,0 mit einer IQR von 0 – 13,3 mg/d. Beim 6. Bolus erhielten 46 Patienten eine tägliche Steroidgabe, wobei die minimale Dosis bei 1,5 mg/d und die maximale Dosis bei 15 mg/d lagen. Der Median lag ebenfalls bei 5,0 mit einem IQR von 0 – 7,5 mg/d. Die verabreichten Mengen zum 1. Bolus waren höher als zum 6. Bolus, was sich auch in den Mittelwerten deutlich zeigt. Beim ersten Bolus lag dieser bei 18,1 mg/d und beim sechsten Bolus wurde ein Mittelwert von 7,9 mg/d errechnet.

Steroiddosis / Tag in mg	1.	6.
N	63	63
Gültig		
Fehlend	0	0
Anzahl der Patienten	36	46
Median	5,0	5,0
IQR	0 – 13,13	0 – 7,5
Mittelwert	18,1	7,9
Standarabweichung	16,7	4,02

Minimum	5	1,5
Maximum	40	15

Tab. 15: tägliche Steroidgabe in mg / d

Von den insgesamt 63 Patienten erhielten zum 1. Bolus insgesamt 15 Patienten eine Steroidbolustherapie. Die Spanne reichte von minimal 75 mg bis zu maximal 750 mg.

Steroidbolustherapie in mg	1.	6.
N Gültig	63	63
Fehlend	0	0
Anzahl der Patienten	15	5
Mittelwert	370,5	192,8
Standardabweichung	330,7	71
Minimum	75	50
Maximum	750	500

Tab. 16: Steroidbolustherapie in mg

Prostacyclinderivate (z.B. Iloprost)

Diese Medikamentengruppe wirkt vasodilatatorisch über die Steigerung des intrazellulären cAMP-Spiegels, der die Vasokonstriktion verhindert. Die Patienten wurden lediglich eingeteilt, ob sie Prostacyclin (Handelsname: Ilomedin) bekommen haben oder nicht. Insgesamt wurde das Medikament bei 119 (28,2 %) Boli gegeben und bei 301 (71,4 %) nicht. Bei einer Cyclophosphamidgabe (0,4 %) wurde keine Angabe gemacht.

3.2. Charakterisierung der Subgruppen

3.2.1. Definition der Responder und Nonresponder

Zur Evaluation des Ansprechens auf die Cyclophosphamidtherapie, wurden die Patienten in Responder und Nonresponder eingeteilt. Als Outcomeparameter wurden die FVC, die DLCO SB und der mRSS nach 6 Cyclophosphamidgaben gewählt.

Die Einteilung der Responder/ Nonresponder wurde folgendermaßen definiert:

Bei den Lungenfunktionsparametern, der FVC und der DLCO SB lag eine Verbesserung vor, wenn die Werte um 10 % des Ausgangswertes gestiegen waren. Eine Konstanz der Werte wurde ebenfalls als eine Verbesserung gewertet. Ein Abfallen der Werte um mehr als 10 % des ursprünglichen Wertes wurde als

Verschlechterung gesehen. Insgesamt konnten in der FVC Gruppe 54 Patienten evaluiert werden. In die FVC-Respondergruppe wurden 41 Patienten eingeteilt, die demzufolge eine Verbesserung um 10 % ihres Ausgangswertes oder eine Konstanz der FVC aufwiesen. Eine Verschlechterung um 10 % des Ausgangswertes hatten 13 Patienten. In der DLCO SB Gruppe wurden 46 Patienten evaluiert. Eine Verbesserung oder Konstanz der DLCO SB war bei 26 Patienten und eine Verschlechterung bei 20 Patienten festgestellt worden.

Eine Erniedrigung des modified Rodnan Skin Score um fünf Punkte wurde als Verbesserung eingestuft. Ein Anstieg des Wertes um mehr als fünf Punkte oder eine Befundkonstanz des mRSS wurde als Verschlechterung gewertet. In der mRSS Gruppe konnten insgesamt 32 Patienten eingeteilt werden. Der mRSS Respondergruppe wurden 27 Patienten und der Nonrespondergruppe fünf Patienten zugeteilt.

3.2.2. Alters- und Geschlechtsverteilung, Erkrankungsform der Subgruppen

In der Gruppe, die nach ihrer FVC beurteilt worden sind, waren in der Respondergruppe 31 Frauen und 10 Männer. 32 Patienten wiesen eine diffuse systemische Sklerose auf und neun Patienten hatten eine limitierte Form. Das mediane Alter betrug bei Therapiebeginn 57,1 Jahre. In der Gruppe, bei der es zu einer Verschlechterung der FVC gekommen war, waren acht Frauen und fünf Männer. Eine diffuse Form der Erkrankung hatten zehn Patienten und drei eine limitierte Form der Systemischen Sklerose. Das mediane Alter war 59,6 Jahre. In der Respondergruppe bezüglich der DLCO SB waren 18 Frauen und acht Männer. 20 Patienten litten an einer dSSc und sechs Patienten hatten eine ISSc. Das mediane Alter betrug 51,5 Jahre. In der DLCO SB Nonrespondergruppe waren 14 Frauen und sechs Männer. 18 Patienten hatten eine dSSc und zwei eine ISSc. Das Alter zu Beginn der Therapie betrug im Median 58,7 Jahre. In der Gruppe, die mit einer Verbesserung des mRSS reagiert hatten, waren 18 Frauen und neun Männer. 23 Patienten hatten eine diffuse Systemische Sklerose und vier wiesen eine limitierte Form auf. Das durchschnittliche Alter betrug 58,0 Jahre. In der Gruppe, bei der keine Verbesserung oder eine Konstanz des mRSS festgestellt wurde, waren vier Frauen und ein Mann. Alle fünf Patienten hatten eine diffuse Systemische Sklerose. Das mediane Alter zu Beginn der Therapie betrug 44,4 Jahre. Es lag ein signifikanter Unterschied zwischen der Respondergruppe, die mit einer Verbesserung des

Hautscores reagierte und den Nonrespondern bezüglich des Alters vor. Die Patienten, die der Nonrespondergruppe zugeordnet wurden, waren im Schnitt 13 Jahre jünger als die Patienten aus der Respondergruppe.

		FVC als Outcome			DLCO SB als Outcome			mRSS als Outcome		
		NR n = 13	R n = 41	p	NR n = 20	R n = 26	P	NR n = 5	R n = 27	P
Sex	Weiblich	8 (15%)	31 (58%)	0,478	14 (30%)	18 (40%)	1,000	4 (13%)	18 (56%)	0,494
	Männlich	5 (9%)	10 (18%)		6 (13%)	8 (17%)		1 (3%)	9 (28%)	
Form	dSSc	10 (19%)	32 (59%)	1,000	18 (39%)	20 (44%)	0,435	5 (16%)	23 (72%)	0,488
	ISSc	3 (6%)	9 (16%)		2 (4%)	6 (13%)			4 (12%)	
Alter	Median	59,6	57,1	0,936	58,6	51,5	0,197	44,4	58,0	0,013
	IQR	44,8 – 64,7	48,0- 67,7		49,4 – 71,6	42,6 – 66,6		24,7 – 50,1	49,0 – 71,3	
	Mittelwert	55,6	55,8		58,1	52,8		44,4	57,0	

Tab. 17: Basisdaten der Patienten; Nr = Nonresponder, R = Responder, n = Anzahl der Patienten
Prozentzahlen in () sind auf die Gesamtanzahl in der Gruppe bezogen, Alter in Jahren

3.2.3. Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die Cyclophosphamidtherapie und der Ausgangswerte der Lungenbeteiligung

Zur Evaluation der Lungenbeteiligung wurde das Vorliegen einer pulmonal-arteriellen Hypertonie, einer Lungenfibrose, die Lungenfunktionswerte und die Ergebnisse der bronchoalveolären Lavage der drei Gruppen gegenüber gestellt. In der Gruppe, die als Outcome eine Verschlechterung der FVC aufwies, hatten sieben Patienten ein nachgewiesene PAH und bei fünf Patienten war keine PAH nachweisbar. Zehn Patienten hatten in dieser Gruppe eine Lungenfibrose und drei Patienten waren ohne Lungenfibrose. In der Gruppe, die eine Verbesserung oder Konstanz der FVC hatten, waren 12 Patienten mit einer PAH und bei 27 Patienten war keine PAH nachweisbar. Der Unterschied zwischen den Gruppen war weder für die PAH ($p = 0,101$), noch für die Lungenfibrose ($p = 1,000$) signifikant. Die FVC war für die Nonrespondergruppe im Median bei 82,9 %/Soll (IQR 74,1 – 89,6 %/Soll) und in der Respondergruppe deutlich geringer mit 79,4 %/Soll (IQR 66,9 – 86,0 %/Soll). Jedoch ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p = 0,244$). Die DLCO SB in der Gruppe, die mit einer Verschlechterung ihrer FVC nach der Cyclophosphamidtherapie

reagierte, betrug im Median 55,7 %/Soll (IQR 48,7 – 76,2 %/Soll). Im Gegensatz dazu steht die DLCO SB in der Gruppe, die mit einer Verbesserung oder einer Konstanz ihrer FVC nach der Therapie reagierte, mit einem geringeren Ausgangswert von 52,8 %/Soll (IQR 39,6 – 69,1 %/Soll). Jedoch besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Untergruppen ($p = 0,335$). Die Auswertung der BAL in die einzelnen Zellarten ihrer Gesamtzellzusammensetzung zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Untergruppen, die anhand ihres Outcome bezüglich der FVC aufgeteilt wurden. Auch in den anderen Untergruppen die anhand ihres Verlaufes der DLCO SB und des mRSS eingeteilt wurden, konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der jeweiligen Responder und Nonrespondergruppe bzgl. der Zellzusammensetzung der BAL festgestellt werden. Die Patienten mit Verschlechterung der DLCO SB nach der Therapie hatten einen Ausgangswert der FVC von im Median 82,9 %/ Soll (IQR 78,9 – 95,9 %/Soll). Patienten mit Verbesserung oder Konstanz der DLCO SB hatten einen Ausgangswert der FVC von im Median 74,1 %/ Soll (IQR 66,5 – 85,5 %/Soll). Hier lag ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor ($p = 0,049$). Ein weiterer signifikanter Unterschied lag zwischen den beiden Gruppen im Bezug auf die Ausgangswerte der DLCO SB vor. Die Nonrespondergruppe hatte einen medianen Wert von 71,0 %/ Soll (IQR 54,8 – 75,7 %/Soll) und die Gruppe der Responder wies einen geringeren Wert von 50,7 %/ Soll (IQR 36,1 – 60,3 %/Soll) auf ($p = 0,014$). Zwischen den Gruppen, die anhand der Veränderungen des Hautscores eingeteilt worden waren, lagen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Ausgangswerten der Lungenfunktionsparameter vor.

Die folgende Tabelle enthält die Ausgangswerte der jeweiligen Subgruppen. Der p-Wert wurde mittels U-Test nach Mann-Whitney errechnet.

		FVC als Outcome			DLCO SB als Outcome			mRSS als Outcome		
		NR n= 13	R n= 41	p	NR N= 20	R N= 26	p	NR n = 5	R n= 27	p
PAH	Ja	7 (13%)	12 (22%)	0,101	10 (22%)	8 (17%)	0,230	1 (3 %)	11 (35%)	0,623
	Nein	5 (9 %)	27 (50%)		9 (20%)	16 (35%)		3 (9 %)	15 (49%)	
LF	Ja	10 (19%)	31 (58%)	1,000	14 (30%)	21 (46%)	0,494	3 (9 %)	23 (72%)	0,228
	Nein	3 (6 %)	9 (17%)		6 (13%)	5 (11%)		2 (6%)	4 (13%)	

FVC	Median	82,9	79,4	0,244	82,9	74,1	0,049	81,2	82,6	0,944	
	IQR	74,1 –	66,9 –		78,9 –	66,6 –		72,8 –	71,3 –		
		89,6	86,0		95,9	85,5		81,2	87,6		
	Mittel	84,3	77,7		87,2	75,6		81,2	81,5		
DLCO SB Med.		55,7	52,9	0,353	71,0	50,7	0,014	54,6	55,2	0,586	
	IQR	48,7 –	39,6 –		54,8 –	36,1 –		34,4 –	50,7 –		
		76,2	69,2		75,7	60,3		54,6	71,1		
	Mittel	60,5	54,4		64,2	50,4		54,6	58,6		
BAL	Makro.			0,451			0,606			0,500	
	Median	82,5	73,0		79,0	74,0		63,5	79,0		
	IQR	53,0 –	56,5 -		46,0 -	66,3 -		46,0 -	58,0 -		
		92,5	87,8		89,0	88,5		63,5	91,0		
		Mittel	76,0	70,0		68,9	75,4		63,5	75,5	
	Lympho.			0,570			0,914			0,295	
	Median	4,3	7,3		6,0	7,5		14,5	4,0		
	IQR	0,8 -	2,3 -		2,0 -	1,2 -		6,0 –	2,0 -		
		19,0	13,0		21,0	9,5		14,5	8,0		
		Mittel	8,0	10,9		8,7	7,7		14,5	6,2	
	Neutro.			0,804			0,874			0,949	
	Median	8,0	6,8		7,5	7,8		7,5	7,5		
IQR	3,5 -	3,2 -	3,2 -		4,2 -	7,0 -		3,5 -			
	10,5	17,0	22,8		16,8	7,5		23,0			
	Mittel	7,2	11,6		14,3	10,2		7,5	11,8		
Eosino.			0,833			0,936			0,242		
Median	5,0	4,5		5,0	4,0		14,5	3,8			
IQR	0,8 -	1,4 -		0,5 -	1,8 -		6 -	0,9 -			
	19,3	7,0		7,0	7,0		14,5	7,0			
	Mittel	8,4	5,5		6,2	4,2		14,5	4,0		

. Tab. 18: Lungenbeteiligung der Patienten; Nr = Nonresponder, R = Responder, n = Anzahl der Patienten, FVC und DLCO SB in %/ Soll

3.2.4. Zusammenhang zwischen dem Ansprechen auf die Cyclophosphamidtherapie und den Ausgangswerten der Entzündungsparameter und des Hautscores

Um den Aktivitätsgrad der Erkrankung zu evaluieren, wurden der Median, das Interquartilrange und die Mittelwerte der Entzündungsparameter CRP, BSG und der modified Rodnan Skin Score für die Gruppen errechnet. In der Gruppe, die mit einer Veränderung der FVC auf die Cyclophosphamidtherapie reagierten, lag das CRP in der Gruppe der Nonresponder im Median bei 0,86 mg/dl und in der

Respondergruppe bei 0,66 mg/dl. Der Unterschied zwischen den Gruppen war nicht signifikant ($p = 0,173$). Die Blutsenkungsgeschwindigkeit der beiden Gruppen lag zwar vom Zahlenwert weit auseinander, jedoch wurde keine Signifikanz zwischen den Gruppen errechnet ($p = 0,354$). Die BSG der Patienten, die eine Verschlechterung der FVC aufzeigten war im Median bei 26,5 mm/ 1. h. Die Gruppe, die eine Verbesserung oder Konstanz der FVC zeigten, hatten einen relativ niedrigen Durchschnittswert mit 23,5 mm/ 1.h. Der Hautscore der FVC-Versager war im Median bei 10 Punkten. Im Gegensatz dazu steht der deutlich höhere Wert der FVC-Responder mit 17,0 Punkten. In der Gruppe, die anhand des Verlaufes der DLCO SB eingeteilt wurden, waren die Entzündungsparameter in der Nonrespondergruppe niedriger. Die Respondergruppe hatte jeweils ein höheres CRP und eine höhere BSG. Der Hautscore war in der Nonrespondergruppe höher. Die Untergruppen, die anhand der Veränderungen ihres Hautscores nach der Therapie eingeteilt worden sind, ergaben keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Folgende Tabelle enthält die Ausgangswerte der jeweiligen Untergruppen und die mit dem U-Test errechneten p-Werte.

	FVC als Outcome			DLCO SB als Outcome			mRSS als Outcome		
	NR n = 13	R n = 41	p	NR n = 20	R n = 26	p	NR n = 5	R n = 27	P
CRP in mg/dl			0,173			0,695			0,304
Median	0,86	0,66		0,64	0,72		1,80	0,72	
IQR	0,45 – 3,00	0,21 – 1,31		0,14 – 1,56	0,29 – 1,30		0,61 – 3,77	0,44 – 1,63	
Mittel	1,63	0,98		0,99	1,26		1,06	1,09	
BSG in mm/ 1. h			0,354			0,378			0,497
Median	26,5	23,5		22,0	30,0		38,0	13,0	
IQR	13,0 – 80,0	10,3 – 40,0		8,0 – 40,0	12,0 – 56,0		12,3 – 73,5	10,0 – 43,0	
Mittel	41,2	29,6		27,1	35,8		38,0	30,1	
mRSS in Punkten			0,389			0,130			0,420
Median	10,0	17,0		23,0	13,0		11,0	17,0	
IQR	5,5 – 25,0	10,0 – 23,0		10,0 – 26,0	7,0 – 17,8		4,0 – 22,5	10,0 – 23,5	
Mittel	14,0	17,2		18,4	12,8		12,5	16,7	

Tab. 19: Krankheitsaktivität der Patienten; Nr = Nonresponder, R = Responder, n = Anzahl der Patienten

3.2.5. Cyclophosphamidtherapie der Subgruppen

Die Cyclophosphamidtherapie der Subgruppen war sehr ähnlich. In der Gruppe, die mit einer Veränderung der FVC reagierte, lagen in der Nonrespondergruppe eine höhere kumulative Dosis mit 5,41 g als in der Respondergruppe, die eine kumulative Dosis von 5,24 g nach 6 Zyklen verabreicht bekommen hatten, vor. Auch in der Gruppe, die anhand ihres Verlaufes der DLCO SB eingeteilt worden waren, war die Verteilung fast identisch. Die Nonrespondergruppe hatte auch in diesem Fall eine höhere kumulative Dosis nach 6 Boli mit 5,40 g erhalten. Die Responder hatten geringgradig weniger an Cyclophosphamid mit durchschnittlich 5,19 g erhalten. In den Gruppen, die auf Grund ihres Verlaufes des Hautscores eingeteilt worden waren, war in beiden Gruppen etwa die gleiche Menge an Cyclophosphamid nach 6 Zyklen gegeben worden. Die Nonresponder hatten 5,29 g und die Responder hatten 5,33 g bekommen. Nach dieser Auswertung kann man sagen, dass die Menge an Cyclophosphamid nicht die entscheidende Rolle für ein Ansprechen auf die Therapie zu sein scheint.

	FVC n = 54		DLCO SB n = 46		mRSS n = 32	
	Nr n = 13	R n = 41	Nr n = 20	R N = 26	Nr n = 5	R n = 27
Kumulative Dosis nach 6 Boli	M 5,41 SD 1,02 Min 4,8 Max 8,5	M 5,24 SD 0,60 Min 4,0 Max 6,6	M 5,40 SD 0,81 Min 4,8 Max 8,5	M 5,19 SD 6,62 Min 4,0 Max 6,6	M 5,29 SD 0,57 Min 4,6 Max 6,6	M 5,33 SD 0,70 Min 4,8 Max 6,6
Signifikanz für 6 Boli	P = 0,851		P = 0,353		P = 0,994	

Tab. 20: Cyclophosphamidtherapie; Nr = Nonresponder, R = Responder, n = Anzahl der Patienten, Med = Median, M = Mittel, SD = Standardabweichung, Min = Minimum, Max = Maximum

3.3. Analyse anhand des FVC Verlaufes

Um das Ansprechen einer Cyclophosphamidtherapie in den zwei Untergruppen, die auf Grund einer Veränderung der FVC (Responder versus Nonreponder) eingeteilt worden sind, zu untersuchen, wurde das Modell der univariaten und anschließend das Modell der multivariaten logistischen Regression gewählt.

Folgende Parameter wurden untersucht: Anti-ETAR-Ak, Anti-AT1R-Ak, mRSS, CRP, BSG, BAL (Makrophagen, Lymphozyten, Neutrophile, Eosinophile), FVC, DLCO SB,

Alter, Geschlecht, Anti-Scl 70, Erkrankungsform, ACR, PAH, LF. Exemplarisch sind in der Tabelle 21 die durchgeführten Berechnungen dargestellt:

	P	Exp (B)	CI
Anti-ETAR-Ak	0,924	1,024	0,632-1,658
Anti-AT1R-Ak	0,248	1,378	0,800-2,375
mRSS	0,354	1,048	0,949-1,157
CRP	0,238	0,785	0,525-1,173
BSG	0,223	0,984	0,959-1,010
Makrophagen (BAL)	0,555	0,980	0,917-1,047
Lymphozyten (BAL)	0,698	1,021	0,919-1,135
Neutrophile (BAL)	0,488	1,052	0,912-1,213
Eosinophile (BAL)	0,433	0,933	0,784-1,110
FVC	0,304	0,971	0,918-1,027
DLCO	0,356	0,978	0,931-1,026
Alter	0,872	1,004	0,960-1,049
Geschlecht	0,328	1,937	0,515-7,292
Anti-ScL 70	0,512	0,646	0,175-2,382
Erkrankungsform	0,932	0,938	0,212-4,148
ACR	0,638	0,667	0,123-3,617
PAH	0,092	0,317	0,084-1,205
LF	0,966	1,033	0,233-4,578

Tab. 21: univariate Analyse der FVC-Gruppe

Die univariate Analyse der Gruppe, die anhand des Verlaufs der FVC in Responder und Nonresponder eingeteilt worden sind, ergab keine signifikanten Werte. Aus diesem Resultat lässt sich schlussfolgern, dass keiner der untersuchten Parameter prädiktive Aussage bezüglich des Ansprechens des Patienten im Hinblick auf die FVC nach einer Cyclophosphamidtherapie ermöglicht.

Das Modell der multivariaten Analyse schließt schrittweise die verschiedenen Parameter der in der univariaten Analyse errechneten Werte ein.

In die multivariate Analyse wurden die Variablen aufgenommen, die ein $p < 0,200$ ergaben. Von diesen Werten ist in Kombination mit anderen Parametern eine Signifikanz zu erwarten. Da die univariate Analyse nur ein Ergebnis mit einem $p = 0,092$ für die PAH gebracht hatte, wurde im Falle der Gruppeneinteilung anhand des Verlaufes der FVC nach der Cyclophosphamidtherapie auf eine multivariate Analyse verzichtet.

Die ROC (receiver operating curve) Analyse wurde für Parameter vorgenommen, die in der univariaten Analyse ein $p < 0,100$ erzielt hatten. Im Falle der Gruppeneinteilung, die anhand einer Veränderung der FVC vorgenommen werden konnte, wurde die ROC-Analyse für das Merkmal einer PAH durchgeführt. Die AUC (area under the curve) ergab eine Fläche von 0,362. Das bedeutet, dass anhand der PAH keine Aussage über den Verlauf der FVC der Patienten unter einer Cyclophosphamidtherapie getroffen werden kann.

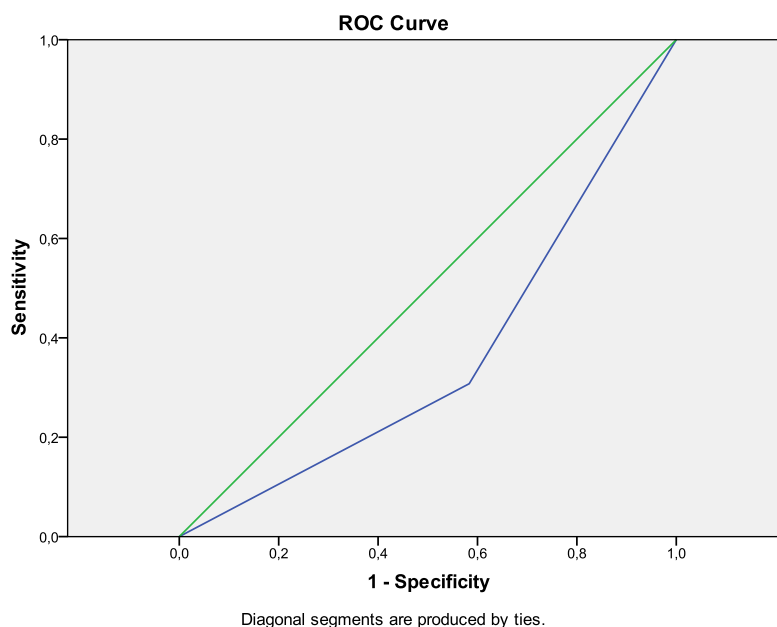


Abb. 9: ROC für FVC-Gruppe/ PAH. AUC = 0,362

3.4. Analyse anhand des DLCO SB Verlaufes

In der univariaten Analyse der Patienten, die anhand ihres Verlaufes der DLCO SB in die Responder- und Nonrespondergruppe eingeteilt worden sind, konnten einige Parameter als mögliche prädiktive Parameter herausgefiltert werden. Beide Lungenfunktionsparameter waren signifikant und bestätigen damit die Ergebnisse des U -Test nach Mann-Whitney. In der Gruppe, die mit einer Konstanz oder einer Verbesserung auf die Therapie reagiert hatten, waren jeweils die schlechteren Ausgangswerte im Vergleich zu der Gruppe, die eine Verschlechterung der DLCO SB gezeigt hatten. Tabelle 22 enthält die Ergebnisse der univariaten Analyse der Gruppe, die nach ihrem Verlauf der DLCO SB nach der Therapie eingeteilt werden konnte:

	P	Exp (B)	CI
Anti-ETAR-Ak	0,431	0,841	0,546-1,295
Anti-AT1R-Ak	0,493	0,848	0,528-1,359
mRSS	0,121	0,925	0,837-1,021
CRP	0,587	1,121	0,743-1,691
BSG	0,309	1,015	0,996-1,045
Makrophagen (BAL)	0,374	1,029	0,967-1,095
Lymphozyten (BAL)	0,797	0,985	0,881-1,102
Neutrophile (BAL)	0,500	0,972	0,894-1,056
Eosinophile (BAL)	0,479	0,929	0,757-1,140
FVC	0,051	0,946	0,895-1,000
DLCO	0,022	0,948	0,905-0,992
Alter	0,229	0,975	0,936-1,016
Geschlecht	0,955	0,964	0,271-3,427
Anti-ScL 70	0,697	0,788	0,237-2,621
Erkrankungsform	0,258	2,700	0,482-15,114
ACR	0,606	1,500	0,321-7,012
PAH	0,206	0,450	0,131-1,551
LF	0,399	1,800	0,459-7,055

Tab. 22: univariate Analyse der DLCO SB-Gruppe

Um diese Ergebnisse besser zu veranschaulichen wurden Boxplots für die Lungenfunktionsparameter FVC und DLCO SB erstellt.

Boxplot für die FVC der DLCO SB-Gruppe Vergleich Responder/ Nonresponder

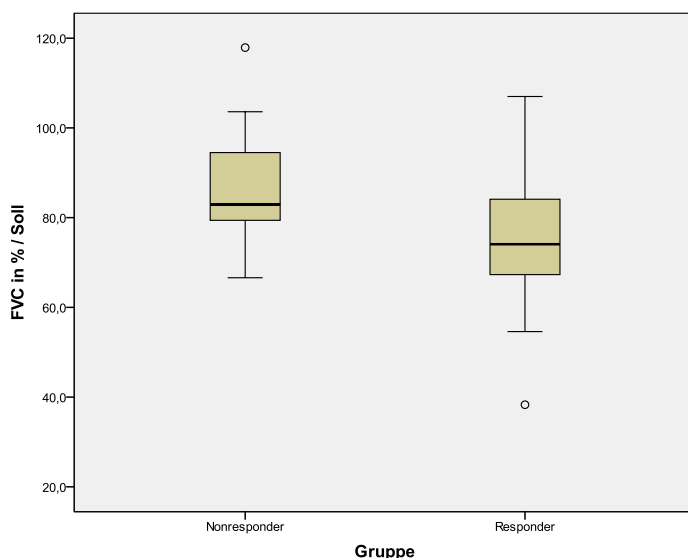


Abb. 10: Boxplot der DLCO SB-Gruppe. R/ NR auf der X-Achse, Y-Achse FVC in %/Soll

Boxplot für die DLCO SB der DLCO SB-Gruppe Vergleich Responder/ Nonresponder

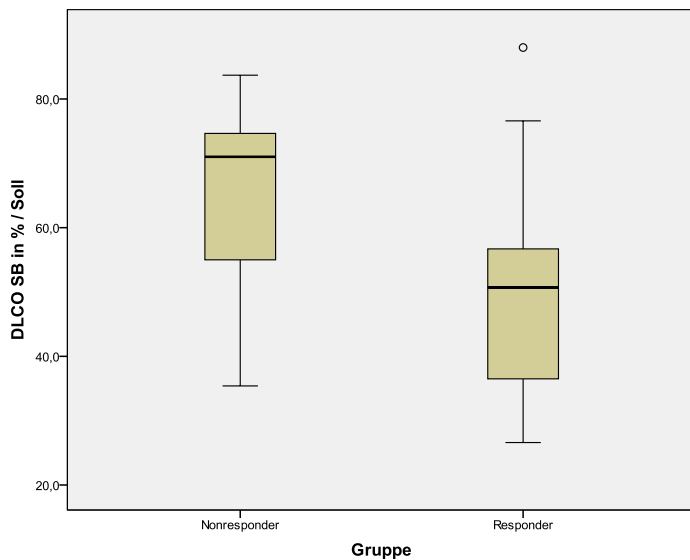


Abb. 11: Boxplot der DLCO SB-Gruppe. R/ NR auf der X-Achse, Y-Achse DLCO SB Werte in %/ Soll.

Folgende Werte hatten in der univariaten Analyse ein $p < 0,200$ ergeben und wurden somit einer multivariaten Analyse unterzogen: mRSS ($p = 0,121$), FVC ($p = 0,051$), DLCO SB ($p = 0,022$).

	P	CI
mRSS FVC	Schritt 1 : mRSS = 0,028 FVC = 0,676	0,590-0,970
FVC DLCO SB	Schritt 1: DLCO SB = 0,046 FVC = 0,041	0,911-0,999

Tabelle 23: multivariate Analyse der DLCO SB-Gruppe

Für den Kliniker bedeutet das, dass die Kombination der FVC und des mRSS zwar genauere Aussagemöglichkeiten für den Hautscore schafft, allerdings die Angaben zur FVC ungenauer werden. Die Kombination der beiden Lungenfunktionsparameter ergibt für beide Parameter signifikante Werte. Die Kombination des mRSS und der DLCO SB hatte keine signifikanten Werte ergeben.

Die ROC wurde für alle Parameter, die ein $p < 0,100$ in der univariaten Analyse ergeben hatten, durchgeführt.

ROC-Kurve für DLCO SB-Gruppe/ FVC

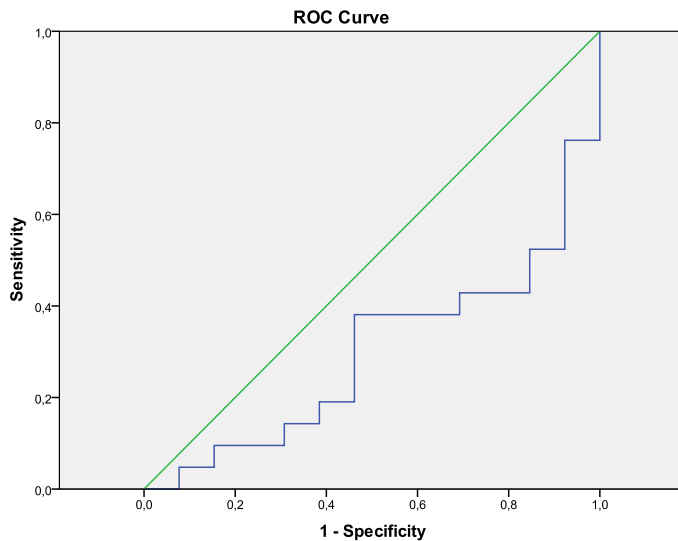


Abb. 12: ROC für DLCO SB-Gruppe/ FVC . AUC = 0,297

ROC-Kurve für DLCO SB-Gruppe/ DLCO SB

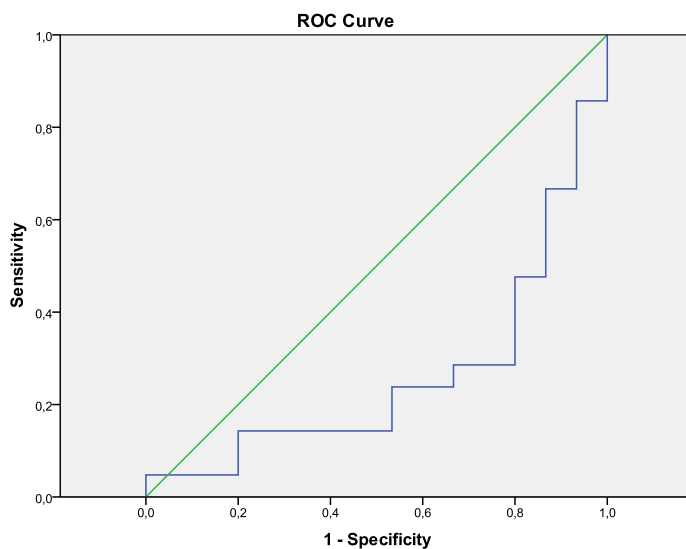


Abb. 13: ROC für DLCO SB-Gruppe/ DLCO SB. AUC = 0,260

Die Flächen unter den Kurven betragen für die FVC in der Gruppe, die auf Grund ihres Verlaufes der DLCO SB eingeteilt wurden, 0,297. Bei der Analyse der DLCO SB ergab sich eine Fläche unter der Kurve von 0,260. Es wurde die Zugehörigkeit zur Respondergruppe eingesetzt, so dass man aus diesen Kurven schlussfolgern kann, dass die beiden Lungenfunktionsparameter, die FVC und die DLCO SB, eine prädiktive Aussage zur Effektivität einer möglichen Cyclophosphamidtherapie

ermöglichen. Patienten mit FVC-Werten $< 75\%$ /Soll oder einer DLCO SB $< 50\%$ /Soll werden wahrscheinlich besser auf eine Therapie mit Cyclophosphamidtherapie mit einer Verbesserung ihrer DLCO SB um 10 % ihres Ausgangswertes oder einer Konstanz ihrer Werte reagieren.

3.5. Analyse anhand des Verlaufes des mRSS

In der univariaten Analyse ergaben sich signifikante Werte für das Alter ($p = 0,029$). Weiterhin grenzwertig signifikant waren das CRP ($p = 0,129$) und die Lymphozyten in der BAL ($p = 0,178$). Zur Veranschaulichung wurde ein Boxplot für das Alter angefertigt:

Alter der mRSS-Gruppe Vergleich Responder/ Nonresponder

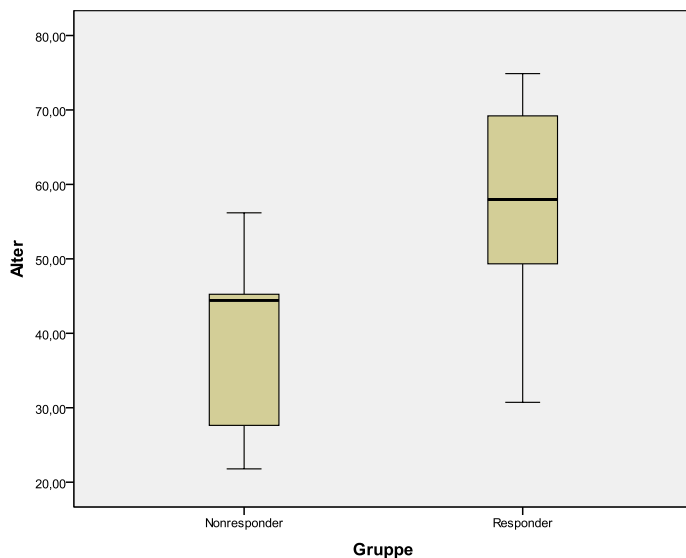


Abb. 14: Boxplot der mRSS-Gruppe für das Alter zu Beginn der Studie. Auf der X-Achse Responder und Nonresponder, auf der Y-Achse die Alter in Jahren aufgetragen.

Die Parameter, die ein $p < 0,200$ in der univariaten Analyse hatten, wurden einer multivariaten Analyse unterzogen. Die Kombination der Parameter ergab keine signifikanten Werte.

Im Folgenden werden nur die ROC-Kurven dargestellt, bei denen eine Fläche $> 0,7$ berechnet wurde:

ROC-Kurve für mRSS-Gruppe/ Alter

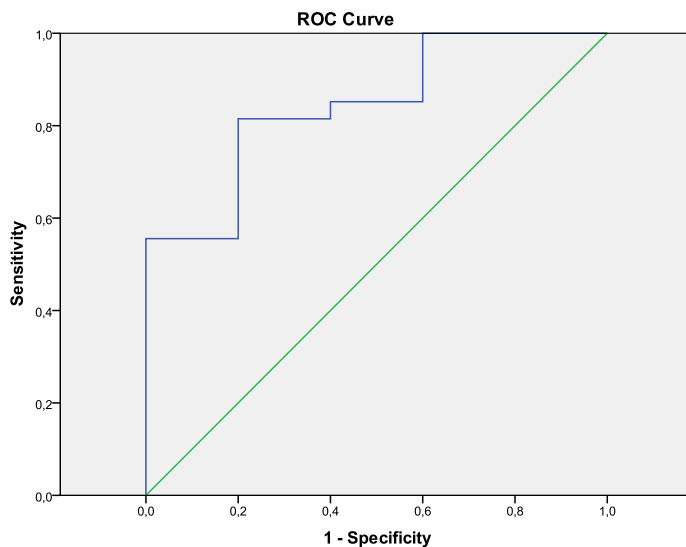


Abb. 15: ROC für mRSS-Gruppe/ Alter. AUC = 0,844

Das Alter zeigt sich auch in der ROC-Analyse als aussagekräftiger Parameter. Anhand des Alters kann eine Prognose für die Effektivität der Cyclophosphamidtherapie ausgesprochen werden. In diesem Falle schlägt die Therapie bei älteren Patienten (durchschnittlich 57 Jahre) in Form einer Verbesserung des mRSS an.

3.6. Kombination der Outcomeparameter

Die Outcomeparameter FVC, DLCO SB und mRSS wurden unabhängig voneinander analysiert. Nun war eine weitere Frage, ob die Kombination der verschiedenen Outcomeparameter eine bessere Aussagekraft hat. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Outcome bezüglich der FVC und des mRSS ($p = 0,048$). 21 Patienten wurden in beiden Gruppen als Responder gewertet. Drei Patienten zeigten eine Verschlechterung der FVC und des mRSS. Fünf Patienten zeigten eine Verbesserung des mRSS und eine Verschlechterung der FVC und ein Patient hatte nach dem Beobachtungszeitraum eine bessere FVC und eine Verschlechterung des Hautscores aufzuweisen. Für den Kliniker bedeutet das, dass Patienten mit einer $FVC < 75 \%$ Soll und > 16 Punkte im mRSS ein Ansprechen auf die Cyclophosphamidtherapie erwarten lassen.

Die Kombinationen der FVC mit der DLCO SB und die Kombination DLCO SB und mRSS zeigten keine Verbesserungen der Beurteilbarkeit.

4. Diskussion

Im folgenden Teil der Arbeit werden die Resultate in Kontext mit der aktuellen Literatur gebracht. Anschließend erfolgt die Diskussion der Resultate für die gesamte Kohorte und die Ausarbeitung der Ergebnisse anhand der Einteilung in die Subgruppen.

Die kritische Betrachtung der Limitationen dieser Arbeit schließt sich an.

4.1. Vergleichbarkeit der Kohorte

Die analysierte Kohorte der Berliner Patienten mit systemischer Sklerose stellt sich folgendermaßen im Vergleich mit anderen Studien dar:

	Berliner Studie n= 63	Scleroderma Lung Study (8) n = 158	Kowal-Bielecka (25) n = 21	Mittoo (39) n = 25
männlich	17 (27,0 %)	47 (30 %)	0 (0%)	9 (36 %)
weiblich	46 (73,0 %)	111 (70 %)	21 (100%)	16 (64 %)
Alter (Jahre)	56	48	52	44
Erkrankungs- Form: ISSc dSSc	15 (24 %)	64 (40 %)	9 (43 %)	12 (48 %)
	48 (76 %)	94 (60 %)	12 (57 %)	13 (52 %)
Erkrankungsdauer (Jahre)	6,4	4,9	5,0	3,4
mRSS	14,5	14,6		
BSG (mm/1.h)	23,0		50,0	
CRP (mg/dl)	0,7		1,8	
FVC (%/Soll)	80,1	66,1	74,0	
DLCO SB (%/Soll)	54,7	47,2		
ANAs positiv	58 (92,1 %)		21 (100 %)	
Scl 70 positiv	31 (49 %)		14 (67 %)	11 (44%)
Anticentromer positiv	4 (6,3 %)		2 (10 %)	0 (0%)
HRCT positiv	25 (40,2 %)	141 (89,5%)	21 (100 %)	
Makrophagen Lymphozyten	74 %		71 %	
	6,5 %		19 %	

Neutrophile	10,5 %		5 %	
Eosinophile	5,0 %		0,5 %	

Tab. 24: Vergleich der durchgeführten Studie (Angabe der Mittelwerte)

Erkrankungsdauer: vom 1. Raynaudphänomen bis zum Therapiebeginn mit CYC

HRCT positiv: milchglasartige Verschattungen, retikulärer Umbau, honigwabentypiger Umbau des Lungengerüsts

Die Berliner Kohorte entspricht in der Geschlechterverteilung in etwa den Kohorten der zu vergleichenden Analysen. Die Anzahl der Patienten mit einer diffusen systemischen Sklerose ist im Berliner Patientengut höher. Die untersuchten Patienten sind älter und haben eine längere Krankheitsdauer, jedoch ist der Schweregrad der Lungenbeteiligung bei den Patienten im Hinblick auf die Lungenfunktionsparameter geringer ausgeprägt. Die Ausgangsparameter der Lungenfunktion sind besser und die Anzahl der Patienten, bei denen eine Lungenbeteiligung im HRCT nachgewiesen wurde, ist geringer als in den vergleichbaren Studien. Auch die Entzündungsparameter liegen auf einem niedrigeren Niveau. Aus diesen Tatsachen lässt sich schlussfolgern, dass bei dem untersuchten Patientengut eine geringere Krankheitsaktivität als bei den Patienten der ausgewählten Vergleichskohorten bei längerer Erkrankungsdauer vorliegt.

4.2. Therapieeffekte von Cyclophosphamid

In dieser monozentrischen retrospektiven Studie konnte festgestellt werden, dass sich die Lungenfunktionsparameter FVC und DLCO SB im Beobachtungszeitraum von 6 Monaten nicht bedeutsam veränderten. Die FVC blieb konstant bei 80 %/Soll und die DLCO SB stieg von 55 %/Soll auf 56 %/Soll. In der Scleroderma Lung Study wurde eine Verbesserung der FVC nach 12 Monaten um 10 % des Ausgangswertes bei einer täglichen oralen Gabe von max. 2 mg / kg Körpergewicht gesehen (8). Der Wert für den Gasaustausch, die DLCO SB, verbesserte sich in der Scleroderma Lung Study nicht (8). In einer Metaanalyse von Nannini et al. (44), in der 11 Studien zur Wirksamkeit von Cyclophosphamid bei Lungenbeteiligung einer systemischen Sklerose verglichen wurden, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der intravenösen und der oralen Applikation von Cyclophosphamid festgestellt werden, so dass wir hier die beiden Applikationsformen als gleichwertig voraussetzen und unsere Ergebnisse mit der SLS vergleichen. Nannini et al. fanden keine signifikanten Verbesserungen der Lungenfunktionsparameter. Diese Aussage deckt sich mit den

Ergebnissen dieser Arbeit. Eine i.v. Cyclophosphamid-Bolustherapie verbesserte die untersuchten Lungenfunktionsparameter in der analysierten Kohorte während eines Beobachtungszeitraumes von 6 Monaten nicht signifikant. In einer aktuellen Studie von Domiciano wurde ebenfalls eine Stabilität der Lungenfunktionsparameter beobachtet (15).

Bei der BAL wurde einen erhöhter Anteil der eosinophilen und neutrophilen Granulozyten (Normwerte: Eosinophile < 1,5 %, Neutrophile < 3 %) gesehen. Diese Werte können Ausdruck einer Alveolitis im Rahmen der Lungenbeteiligung sein. Nach 6 Cyclophosphamidgaben zeigte sich eine Verschiebung der Zellzusammensetzung. Der Makrophagenanteil erhöhte sich, während der Anteil der Lymphozyten sank. Der Anteil der Neutrophilen und Eosinophilen sank ebenfalls von 10,5 % auf 5,0 % bzw. von 5,0 % auf 2,0 %. Damit liegen die Werte auch nach der Therapie immer noch im pathologischen Bereich. Es ist jedoch eine fallende Tendenz zu verzeichnen. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die neutrophile/eosinophile Alveolitis möglicherweise abgeschwächt wird und eine Normalisierung der Gesamtzellzusammensetzung mit einem höheren Makrophagenanteil im gewonnenen Material generiert wird. In der Untersuchung von Kowal-Bielecka et al. von 21 Patienten nach mindestens einem Monat und maximal 6 Monaten oraler Gabe von 1 – 2 mg / kg Körpergewicht Cyclophosphamid täglich wurde festgestellt (25), dass die Anzahl der Granulozyten nach der Therapie sinkt, jedoch in keinem Zusammenhang mit den Lungenfunktionsparametern (FVC, DLCO SB) steht. Diese Resultate decken sich mit den Veränderungen der Zellzusammensetzung der bronchoalveolären Lavage dieser Studie.

Auch Mittoo et al. kamen in ihrer Untersuchung von 25 Patienten nach einer oralen Gabe von Cyclophosphamid mit 1 mg/ kg Körpergewicht täglich zu dem Schluss (39), dass die Therapie die Zellzahl der neutrophilen und der eosinophilen Granulozyten in 50 % der Patienten reduziere, jedoch die FVC keine signifikante Verbesserung nach 6 Monaten aufweise. Die DLCO SB verbesserte sich geringfügig, war jedoch nicht signifikant. Im Gegensatz dazu fanden Silver et al. keine signifikanten Veränderungen in den retrospektiven Studien von 5 Patienten mit systemischer Sklerose in der BAL (50). Varai et al. konnte in der Untersuchung von 5 Patienten eine Veränderung in der totalen Zellzahlzusammensetzung der BAL (60),

jedoch keine bei den Granulozyten nachweisen. Zu bedenken sind in diesen beiden Fällen die kleinen Kohortenzahl der beobachteten Patienten.

Die Anzahl der Patienten mit einer Lungenfibrose veränderte sich in dem hier beobachteten Kollektiv während der 6 Gaben kaum. Zu Beginn hatten 74,2 % eine Lungenfibrose, zum 6. Bolus waren es 77,4 %.

Die Anzahl der in dieser Studie eingeschlossenen Patienten, bei denen eine milchglasartige Veränderung im HRCT gesehen worden war, nahm vom 1. bis zum 6. Bolus um 4 % zu (von 32,2 % auf 36,5 %). Vom 1. bis zum 6. Bolus kam es zu einer Abnahme der physiologisch befundeten HRCTs und 3 Patienten mehr wiesen eine milchglasartige Verschattung auf. Insgesamt sind beim 1. Bolus 25 HRCTs als pathologisch befundet worden. Die Zahl der pathologischen Befunde hat sich zum 6. Bolus hin nicht verändert, jedoch gab es eine Verschiebung in der Zusammensetzung. In der Studie von Kowal-Bielecka et al. konnten keine Veränderungen in den Befunden des HRCTs nachgewiesen werden (25). In dieser Analyse hatten zu Beginn der Therapie 21 (100 %) Patienten eine im HRCT nachweisbare Lungenfibrose. Auch in der Analyse von Shah et al. wurden 41 Patienten mit milchglasartigen Verschattungen zu Beginn einer Therapie beobachtet (48). Es konnten keine Veränderungen bei diesen Patienten trotz Therapie verzeichnet werden. Weitere Auswertungen der Daten der Scleroderma Lung Study führten zu der Hypothese gestützt durch $p = 0,014$, dass die Therapie mit Cyclophosphamid die Entstehung einer Fibrose eindämmen könne (8).

Der Anteil der in dieser Studie beurteilten Patienten, bei denen auf Grund der echokardiographischen Befunde der Verdacht auf bzw. mittels Rechtsherzkatheter die Diagnose einer pulmonal-arteriellen Hypertonie zu Beginn bestand, lag bei 33,9 % und stieg zum 6. Bolus auf 38,7 %. In der durchgeführten Literaturrecherche konnte keine publizierte Studie gefunden werden, die die Entwicklung einer pulmonal-arteriellen Hypertonie unter Cyclophosphamidtherapie untersuchte, so dass hier keine Vergleiche gezogen werden können.

In der untersuchten Kohorte zeigte sich ein Abfallen des CRP von 0,7 mg / dl auf 0,4 mg / dl nach dem 6. Zyklus Cyclophosphamid. In der Studie von Kowal-Bielecka

et al. (25) konnte ebenfalls ein Abfallen auf physiologische Werte nach der Therapie festgestellt werden.

Die untersuchten Patienten wiesen zu Beginn der Therapie eine leicht erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit auf. Nach 6 maliger Cyclophosphamidtherapie war der Wert der Blutsenkungsgeschwindigkeit weiter gestiegen. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnte in der Analyse von Kowal-Bielecka ein Absinken der BSG verzeichnet werden (25).

Die Entzündungswerte (CRP und Blutsenkungsgeschwindigkeit) sind unspezifisch und können im Rahmen anderer entzündlicher Erkrankungen ebenfalls erhöht sein, so dass ein kausaler Zusammenhang zwischen der Erhöhung dieser Parameter und einer systemischen Sklerose nur nach Ausschluss anderer möglicher Ursachen gegeben ist. Die Werte sind nur geringfügig erhöht, so dass man schlussfolgern kann, dass eine Therapie mit Cyclophosphamid keinen wesentlichen Einfluss auf die BSG und das CRP hat.

Der modified Rodnan Skin Score lag zu allen Untersuchungszeitpunkten über der willkürlich gesetzten Aktivitätsgrenze von 14 Punkten. Zu Beginn der Therapie war er bei durchschnittlich 14,5 Punkten und zum Kontrollpunkt nach 6 Monaten konnte keine gravierende Veränderung bei den Patienten dieser Studie beobachtet werden. In der SLS wird bei vergleichbaren Ausgangswerten von 15 Punkten von einer Verbesserung der Hautsituation nach der CYC Therapie berichtet (8).

Der mRSS steht laut Shand et al. nicht in Verbindung mit einer Organbeteiligung der Krankheit (49). Jedoch zeigt sich in dieser Analyse, dass die Mortalität bei den Patienten mit hohen mRSS Ausgangswerten und keiner Verbesserung in den ersten drei Jahren höher ist, als in den weniger stark betroffenen Patienten oder denjenigen, die eine Verbesserung ihres Hautscores erfahren. Der schlechteste Wert der Haut wurde ca. 17 Monate nach Krankheitsbeginn angegeben. Es kann zu spontanen Verbesserungen des Hautscores ungeachtet der verschiedenen Therapieansätze kommen, so dass es schwierig ist eine Verbesserung des mRSS in kausale Verbindung mit einer Therapie zu setzen (53). In einer erneuten Auswertung der Daten der SLS konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der FVC um 1 % / Soll mit einer Verbesserung des mRSSs um 0,17 nach 6 und 0,11 Punkte nach 12 Monaten einherging (2).

Die Ergebnisse dieser Analyse zeigen, dass der mRSS unter der Cyclophosphamidtherapie nur geringgradig gesenkt werden kann, jedoch in vielen Fällen stabil blieb.

Die von den Patienten selbst angegebenen Beschwerden korrelieren nicht eindeutig mit den in der Diagnostik objektivierbaren pathologischen Veränderungen. Gefragt nach dem Allgemeinzustand, gaben 67 % der Patienten nach 6 Gaben keine Veränderung an, 14 % fühlten sich schlechter und bei 19 % kam es zu einer Verbesserung der Lebenssituation. Somit konnten bei einer großen Mehrheit der Patienten eine Erhaltung des Status quo und bei einigen auch eine Verbesserung der Lebensqualität bei geringen Nebenwirkungen der Therapie verzeichnet werden. In der Scleroderma Lung Study (8) kommt es zu einer Verbesserung des Allgemeinbefindens in der Cyclophosphamidgruppe (n = 73). Diese Verbesserung ist mittels des SF 36 erfasst worden.

4.3. Patienten mit Veränderung der FVC nach Cyclophosphamid

In der univariaten Analyse wurden das Vorliegen einer pulmonal-arteriellen Hypertonie als prädiktiver Parameter für ein schlechteres Ansprechen der Therapie auf die FVC errechnet. Diese Tatsache lässt schlussfolgern, dass Patienten ohne eine pulmonal-arterielle Hypertonie ein besseres Ansprechen auf die Therapie mit Cyclophosphamid haben werden.

In der multivariaten Analyse der Parameter konnten keine signifikanten Werte oder Trends berechnet werden.

4.4. Patienten mit Veränderung der DLCO SB nach Cyclophosphamid

In der univariaten Analyse der DLCO SB-Gruppe wurden für die beiden Lungenfunktionsparameter signifikante Werte berechnet. Die FVC der Nonresponder war im Mittel mit 87,2 %/ Solls im Gegensatz zu den Respondern mit 75,6 % / Solls hoch. Der Median lag bei den Nonrespondern bei 82,9 %/Solls und bei den Respondern bei 74,1 %/Solls. Im Vergleich mit der Scleroderma Lung Study ist auffällig (8), dass deren Ausgangswerte der FVC niedriger waren. Auch die DLCO SB ergab einen signifikanten Unterschied ($p = 0,022$) zwischen den beiden Gruppen. Die Nonresponder wiesen durchschnittlich die besseren Werte mit 64,2, %/Solls im

Gegensatz zu den Respondern mit 50,4 %/Solls auf. Der Median lag für die Nonresponder bei 71,0 %/Solls und für die Responder bei 50,7 %/Solls. Diese beiden Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass Patienten mit schlechteren Ausgangswerten in der Lungenfunktion besser auf die Therapie mit Cyclophosphamid ansprechen. In der Scleroderma Lung Study (8) liegen die Werte weit unter diesen Ausgangswerten. Diese Tatsache stellt die Frage in den Raum, ob die errechneten Signifikanzen der SLS nicht auf die schlechteren Ausgangswerte zurückzuführen sind, da eine Verbesserung des Lungenbefundes willkürlich mit einer Steigerung um 10 % des Ausgangswertes der Lungenfunktionsparameter gesetzt wurde. Wenn diese nun niedriger sind, reicht eine geringere Steigerung um die 10 % des Ausgangswertes zu erreichen. Es wirft weiter die Frage auf, ob nicht die besseren Ausgangswerte der Lungenfunktionsprüfungen dieser Kohorte nicht für ein früheres Stadium der Erkrankung und somit tendenziell für ein höheres Regenerationspotential sprechen. Da die Erkrankungsdauer jedoch die der Patienten der SLS um 1,2 Jahre überschreitet, kann in dieser Tatsache keine Erklärung gefunden werden.

Der mRSS lag in der Gruppe der Responder durchschnittlich bei 13,2 Punkten (Median 13,0), in der Gruppe der Nonresponder bei 18,5 (Median 23,0 Punkte). Mehr Patienten in der Gruppe der Nonresponder wiesen eine Hautbeteiligung und ein Raynaud auf. Dieses Ergebnis entspricht der Studie von Shand et al. (49), die besagt, dass schlechtere Ausgangswerte im mRSS mit einer stärkeren Organbeteiligung einhergehen können. Allerdings ist diese Schlussfolgerung skeptisch zu betrachten, da der mRSS sich nicht als aussagekräftiger Parameter erwiesen hat, da es auch zu spontanen Verbesserungen des Hautscores kommen kann, die nicht in Zusammenhang mit einer Therapie stehen.

Alle Parameter, die in der univariaten Analyse ein $p < 0,200$ ergeben hatten, wurden in der multivariaten Analyse in unterschiedlichen Kombinationen betrachtet. In der Kombination mRSS und FVC ergab sich ein verbessertes p für den mRSS von 0,032. Somit bestätigt sich, dass eine schlechtere FVC und ein hoher mRSS ein besseres Ansprechen auf CYC voraussagen lassen. In der Kombination der beiden Lungenfunktionsparameter wurde für die FVC ein $p = 0,041$. In Zusammenschau der Werte ist eine schlechte FVC und eine schlechte DLCO SB ein guter prognostischer Wert für das Ansprechen des Patienten auf die Therapie mit CYC.

In der ROC Analyse für die DLCO SB Gruppe stellten sich die Lungenfunktionsparameter FVC und DLCO SB als aussagekräftig heraus. Die anderen Werte aus der uni- / multivariaten Analyse erreichen keine aussagekräftigen AUCs.

4.5. Patienten mit Veränderung des mRSS nach Cyclophosphamid

In der univariaten Analyse der mRSS-Gruppe wurden CRP, der Lymphozytenanteil der BAL und das Alter als signifikante Parameter berechnet. Die Patienten, die mit einer Verbesserung ihres Hautscores auf die Therapie reagierten, waren deutlich älter (Mittelwert: 57 Jahre, Median: 58 Jahre) als die Patienten, die keine Verbesserung aufwiesen (Mittelwert: 44 Jahre, Median: 44 Jahre).

Die multivariate Analyse wurde für die Kombinationen CRP, Lymphozyten und Alter nicht weiter ausgeführt und bestätigt somit, dass kein Zusammenhang in der Verbindung der Parameter im Ansprechen des mRSS auf eine Therapie mit CYC besteht.

4.6. Limitation der Studie

In dieser retrospektiven monozentrischen Studie wurde die Cyclophosphamidtherapie bei Patienten mit systemischer Sklerose nach 6 Therapiezyklen beurteilt. Der Beobachtungszeitraum ist relativ kurz, um klinische Verbesserungen nachzuweisen, da vor allem die Entstehung einer Fibrose als Endpunkt einer längeren Pathogenese anzusehen ist.

Es wurden lediglich Patienten beurteilt, die eine Cyclophosphamidtherapie i.v. erhalten hatten und es wurde keine vergleichbare Patientengruppe ohne eine CYC-Therapie gematcht. Auch ging nicht in die Beurteilung des Outcomes ein, welche anderen immunsuppressiven Medikamente außer Glukokortikoiden die Patienten während oder vor des Behandlungszeitraumes erhalten hatten.

Im Zeitraum bis 2004 wurde keine standardisierte Erfassung der klinischen Daten der Patienten vorgenommen. Aus diesem Grund konnten einige Patienten nicht den

Subgruppen zugeordnet werden. Die standardisierten Fragebögen der DNSS wurden 2004 flächendeckend eingesetzt. Da 13 Patienten vor diesem Zeitpunkt therapiert wurden, konnten die Ergebnisse der Kapillarmikroskopie und die Auswertung eines Fragebogens bezüglich der Lebensqualität nicht ermittelt werden.

Ein weiterer Mangel der Arbeit liegt möglicherweise darin, dass die Daten der Patienten über einen relativ langen Zeitraum von acht Jahren erhoben worden sind und damit die Untersuchungen von unterschiedlichen Ärzten durchgeführt wurden. Dies gilt insbesondere für das Assessment der Hautfibrose mittels des mRSS, der stark von der Erfahrung des Untersuchers abhängig ist (31).

Ein weiterer Punkt ist, dass die BAL im Mittellappen durchgeführt worden ist, der Beginn einer Lungenfibrose hingegen in den Unterlappen der Lunge zuerst in der Bildgebung sichtbar ist (52). So dass man davon ausgehen muss, dass nicht alle Patienten mit einer beginnenden Lungenfibrose auch in der BAL pathologische Werte der Zellzusammensetzung aufwiesen.

Bei der Lungenfunktionsuntersuchung werden viele Parameter der Lunge untersucht, um eine Aussage über die Restriktion, die Obstruktion und die Diffusionskapazität treffen zu können. In diese Daten sind lediglich die FVC und die DLCO SB eingegangen. Weitere Studien sind nötig um die Aussagekraft der TLCO und der FEV1 im Bezug auf die Cyclophosphamidtherapie bei systemischer Sklerose zu analysieren.

Die Befundung der HRCTs bezüglich der Lungenfibrose wurde von den Radiologen des Hauses unternommen. Da die Patienten über einen langen Zeitraum rekrutiert wurden, ist nicht gegeben, dass immer der gleiche Arzt die Bilder befundet hat. Die Befunde wurden lediglich in den vier Kategorien (1 = unauffällig, 2 = milchglasartige Veränderungen, 3 = retikuläre Veränderungen, 4 = honigwabebartige Veränderungen) beurteilt. Die Einteilung in der jeweiligen Kategorie in Schweregrade wurde nicht berücksichtigt. Hier kommt es erneut zu einem bias durch die unterschiedlichen Ärzte.

Zur Erfassung der PAH wurde oftmals die Echokardiographie durchgeführt. Diese Methode weist allerdings Mängel bezüglich der Spezifität und der Sensitivität auf. Genaue Berechnung des PAP ist nicht möglich, lediglich kalkulierte Werte sind verfügbar. Der Goldstandard zur Untersuchung der PAH ist der Rechtsherzkatheter (13), der nur bei drei Patienten durchgeführt worden war.

5. Zusammenfassung

In dieser retrospektiven Studie wurde die Cyclophosphamidtherapie bei 63 Patienten monozentrisch mit systemischer Sklerose nach 6 Zyklen evaluiert, um die Effekte der Therapie zu analysieren und um den Zusammenhang zwischen möglichen prädiktiven Ausgangswerten und dem klinischen Verlauf unter der Therapie aufzudecken. Zunächst wurde eine Charakteristik der gesamten Kohorte erstellt. Anschließend wurden die Patienten anhand ihres Verlaufes der FVC, der DLCO SB und des Hautscores in Responder und Nonresponder eingeteilt. Es erfolgte der Vergleich der Ausgangsparameter der Gruppen zu Beginn der Therapie.

Bei der Analyse der gesamten Patienten ließ sich bei der Mehrheit eine Stabilität der Erkrankung unter der Cyclophosphamidtherapie bei geringen Nebenwirkungen der Therapie verfolgen. Hervorzuheben ist die Tatsache, dass die Lungenfunktionsparameter FVC und DLCO SB nach der Therapie nicht weiter gesunken sind, sondern auf dem Ausgangsniveau gehalten werden konnten. Es ist sehr interessant, dass in der Analyse der Subgruppen in beiden Gruppen, die anhand ihrer FVC und DLCO SB in Responder und Nonresponder eingeteilt wurden, die Ausgangswerte der Lungenfunktionsparameter in den Respondergruppen schlechter waren als die der Nonresponder. Somit steht in Frage, ob ein zeitiger Therapiebeginn die Krankheitsaktivität besser unter Kontrolle bekommen kann, denn Patienten mit schlechteren Ausgangswerten sprechen laut den Ergebnissen dieser Arbeit besser an.

Der Effekt einer Therapie mit Cyclophosphamid bei Patienten mit einer Lungenbeteiligung im Rahmen einer systemischen Sklerose liegt in der Erhaltung des Status quo des Lungenbefundes. Als positiv prädiktiver Parameter stellten sich eine $FVC < 75 \%$ Soll und eine $DLCO SB < 50 \%$ Soll für das Ansprechen einer Cyclophosphamidtherapie heraus.

In der Analyse der Patienten anhand ihres Verlaufes des Hautscores konnte festgestellt werden, dass die Patienten mit einer Verbesserung des mRSS nach der Cyclophosphamidtherapie deutlich älter waren im Vergleich zu den Patienten, bei denen eine Progression oder eine Konstanz des Hautscores registriert wurde.

In der Antikörperdiagnostik (ANA, Scl-70, Anticentromer Antikörper, U 1 RNP, AT1R, ETAR, Polymerase III Antikörper, SS-Ro, SS-La, cANCA, pANCA, Rheumafaktoren) konnten keine Antikörper gefunden werden, die zur Prognose über den Verlauf der CYC Therapie eine Aussage erlauben. Die Analyse der Zellzusammensetzung der BAL ergab keine Parameter, die ein Ansprechen oder Versagen der Cyclophosphamidtherapie voraussagen lassen.

Für die zukünftigen Behandlungsmöglichkeiten der systemischen Sklerose wird eine fundierte Grundlagenforschung der Pathogenese benötigt um weitere Ansatzpunkte für eine antifibrotische Therapie zu finden. Aktuell sind interessante Studien zur Wirkung von Imatinib (Tyrosinkinaseinhibitor) publiziert worden (33). Distler et al. (14) konnten die antifibrotische Wirkung von Imatinib im Mausmodell bei Bleomycin induzierter Fibrose belegen. Zusätzlich wurden noch die neuen Substanzen Dasatinib und Nilotinib getestet. Auch für sie konnten antifibrotische Wirkungen in vitro und in vivo belegt werden. Eine weitere Studie von Sabnani et al. (47) untersuchte die Wirkung von Imatinib in der Kombination mit Cyclophosphamid an fünf Patienten mit systemischer Sklerose und fortgeschrittener Lungenbeteiligung. Eine Verbesserung der Lungenfunktionsparameter wurde entsprechend der Ergebnisse dieser Arbeit nur bei einem Patienten mit leichter Lungenbeteiligung gesehen. Die Autoren empfehlen deshalb weitere Studien bei Patienten, die sich noch im Anfangsstadium der Erkrankung befinden. Die TNF-alpha-Blocker zeigten in einer Metaanalyse eine Verbesserung der Hautbeteiligung im Sinne einer Erniedrigung des mRSS und einer Milderung der inflammatorischen Komponente der Erkrankung. Die Gelenkbeschwerden der Patienten waren unter der Therapie mit diesen Biologicals geringer (62). Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Therapie mit Basiliximab, einem monoklonalen Antikörper gegen CD25 positive Zellen. In einer prospektiven Studie an 10 Patienten mit rasch progressiver Erkrankung und multiplen Organmanifestationen, wurde die Therapie mit Basiliximab evaluiert. Die Patienten erhielten alle 4 Wochen 6 Infusionen mit 20 mg Basiliximab. Nach 68 Wochen konnte eine signifikante Verbesserung ($p=0,015$) des mRSS von 26/51 auf 11/51 Punkte verzeichnet werden. Auch die Lungenfunktionsparameter FVC und DLCO SB wiesen nach 44 Wochen eine deutliche Verbesserung auf. Die Verträglichkeit dieser Therapie war gut und die Patienten berichteten über nur geringe Nebenwirkungen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass nach weiteren Therapiemöglichkeiten geforscht werden muss. Weitere Studien mit einem längeren Beobachtungszeitraum und größeren Fallzahlen sind nötig um klare Aussagen zur Therapieeffizienz treffen zu können.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abb	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
Ak	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
Anti-AT1R-Ak	Antikörper gegen Angiotensin
Anti-ETAR-Ak	Antikörper gegen Endothelin
BAL	Bronchoalveoläre Lavage
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
CI	Konfidenzintervall
CTGF	connective tissue growth factor
CYC	Cyclophosphamid
DLCO SB	Diffusionskapazität für CO, Single breath
DNSS	Deutsches Netzwerk der Systemischen Sklerose
dSSc	diffuse systemische Sklerose
ED	Erstdiagnose
ENA	extrahierbare nukleäre Antikörper
EPOSS	Expert Panel on Outcome Measures in Systemic Sclerosis
FVC	forcierte Vitalkapazität
GAVE	gastric antral vascular ectasie
HRCT	High Resonance Computer Tomographie
IL	Interleukin
IQR	Interquartilrange
LF	Lungenfibrose
LUFU	Lungenfunktionsuntersuchung
ISSc	limitierte systemische Sklerose
M	Mittelwert
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease
MDT	Magendarmtrakt
Med	Median
MESNA	2-Mercaptoethansulfonat-Natrium
mRSS	modified Rodnan Skin Score
NR	Nonresponder

P	Signifikanz
PAH	Pulmonal-Arterielle Hypertonie
PDGF	Platelet derived growth factor
R	Responder
RP	Raynaud Phänomen
SD	Standardabweichung
Scl 70	Topoisomerase I Antikörper
SLS	Scleroderma Lung Study (8)
Tab	Tabelle
TGF-beta-1	transformig growth factor beta
TLC	Totale Lungenkapazität

7. Literaturverzeichnis

- (1) Arnett FC, Howard RF, Tan F et al.
Increased prevalence of systemic sclerosis in a Native American tribe in Oklahoma. Association with an Amerindian HLA haplotype.
Arthritis Rheum., 1996 Aug, 39 (8), p 1362 – 70.
- (2) Au K, Mayes M, Maranian P et al.
Course of dermal ulcers and musculoskeletal involvement in systemic sclerosis.
Patients in the Scleroderma Lung Study
Arthritis Care & Res (Hoboken), 2010, 62 (12): 1772-8.
- (3) Becker MO, Brückner C, Scherer HU.
The monoclonal anti-CD25 antibody basiliximab for the treatment of progressive systemic sclerosis: an open-label study.
Ann Rheum Dis. 2011 Jul;70(7): 1340-1. Epub 2010 Nov 10.
- (4) Bérezné A, Veleyre D, Ranque B et al.
Interstitial Lung disease associated with systemic sclerosis. What is the evidence for efficacy of cyclophosphamide?
Ann N Y Acad Sci. 2007 Sep;1110: 271-84.
- (5) Bull TM.
Screening and therapy of pulmonary hypertension in systemic sclerosis.
Curr Opin Rheumatol. 2007 Nov; 19 (6): 598-603.
- (6) Caramaschi P, Volpe A, Pieropan S et al.
Cyclophosphamide treatment improves microvessel damage in systemic sclerosis.
Clin Rheumatol. 2009 Apr; 28 (4): 391-5. Epub 2008 Dec 4.
- (7) Chen Y, Huang JZ, Qiang Y et al.
Investigation of stressful life events in patients with systemic sclerosis.
J Zhejiang Univ Sci B. 2008 Nov; 9(11): 853-6.
- (8) Clements PJ, Tashkin DP, Elashoff R et al.
Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease.
N Engl J Med, 2006 Jun 22;354(25): 2655-66
- (9) Clements PJ, Roth MD, Elashoff R et al.
Scleroderma lung study (SLS): differences in the presentation and course of patients with limited versus diffuse systemic sclerosis.

- Ann Rheum Dis. 2007 Dec; 66(12): 1641-7. Epub 2007 May 7.
- (10) Clements PJ, Khanna D, Furst DE et al.
Correlation of the degree of dyspnea with health-related quality of life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis: results from the Scleroderma Lung Study.
Arthritis Rheum. 2005 Feb; 52(2): 592-600.
- (11) Clements PJ, Furst DE
Systemic Sclerosis
Second edition, 2004
- (12) Conrad K, Schlößler W, Hiepe F
Autoantikörper bei systemischen Autoimmunerkrankungen – Ein diagnostischer Leitfaden.
Pabst Science Publishers, 2006, 2. überarbeitete Auflage.
- (13) Distler O, Behrens F, Pittrow D et al.
Defining appropriate outcome measures in pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis: a Delphi consensus study with cluster analysis.
Arthritis Rheum. 2008 Jun 15;59 (6): 867-75.
- (14) Distler JH , Distler O.
Imatinib as a novel therapeutic approach for fibrotic disorders.
Rheumatology (Oxford). 2009 Jan; 48(1): 2 – 4. Epub 2008 Nov 23.
- (15) Domiciano DS, Bonfá E, Borges CT et al.
A long-term prospective randomized controlled study of non-specific interstitial pneumonia (NSIP) treatment in scleroderma.
Clin Rheumatol. 2011 Feb; 30(2):223-9. Epub 2010 Jun 11.
- (16) Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T
Scleroderma, Mechanism of disease
N Engl J Med 2009 May 7; 360: 1989-2003.
- (17) Giordano M, Valentini G, Migliaresi S et al.
Different antibody patterns and different prognoses in patients with scleroderma with various extent of skin sclerosis.
J Rheumatol. 1986 Oct; 13 (5): 911-6.
- (18) Guillevin L.
Translating ideas into progress in systemic sclerosis.

- Rheumatology (Oxford). 2009 Jun; 48 Suppl 3: 58 – 60.
- (19) Hakim A, Clunie G, Haq I.
Oxford Handbook of Rheumatology
Oxford University Press, Second Edition, 2006.
- (20) Hanitsch LG, Burmester GR, Witt C et al.
Skin sclerosis is only of limited value to identify SSc patients with severe manifestations – an analysis of a distinct patient subgroup of the German Systemic Sclerosis Network (DNSS) Register.
Rheumatology (Oxford). 2009 Jan; 48(1): 70-3.
- (21) Hunzelmann N, Genth E, Krieg T et al.
Organspezifische Diagnostik von Patienten mit systemischer Sklerose
Empfehlungen des Deutschen Netzwerk für Systemische Sklerose (DNSS).
Z Rheumatol. 2008 Jul; 67(4): 334-40
- (22) Kaldas M, Khanna P, Furst DE et al.
Sensitivity to change of the modified Rodnan skin score in diffuse systemic sclerosis – assessment of individual body sites in two large randomized controlled trials.
Rheumatology (Oxford). 2009 Sep; 48(9): 1143-6. Epub 2009 Jul 14.
- (23) Khanna D.
A standardized core set for systemic sclerosis clinical trials. First step in development of combined response index.
Rheumatology (Oxford). 2008 Oct; 47 Suppl 5: v31-2.
- (24) Klippel J H, Crofford L J, Stone J H et al.
Primer on the Rheumatic Diseases.
Arthritis Foundation, Edition 12, 2001.
- (25) Kowal-Bielecka O, Kowal K, Rojewska J et al.
Cyclophosphamide reduces neutrophilic alveolitis in patients with scleroderma lung disease: a retrospective analysis of serial bronchoalveolar investigations.
Ann Rheum Dis. 2005 Sep; 64(9): 1343-6.
- (26) Kowal-Bielecka O.
Targeting vascular disease in systemic sclerosis
Endocr Metab Immune Disorder Targets. 2006 Dec;6 (4): 401-7.
- (27) Krieg T, Hanitsch LG, Burmester GR et al.

- Skin sclerosis is only of limited value to identify SSc patients with severe manifestations – an analysis of a distinct patient subgroup of the German Systemic Sclerosis Network (DNSS) Register.
Rheumatology (Oxford). 2009 Jan; 48(1): 70-3.
- (28) Krieg T, Hunzelmann N.
Aktuelle pathophysiologische Aspekte der systemischen Sklerose.
Z Rheumatol. 2006 Jul; 65(4): 275-8.
- (29) Leroy EC, Medsger TA.
Criteria for the classification of early systemic sclerosis.
J Rheumatol. 2001 Jul; 28(7): 1573-6.
- (30) Leroy EC, Black C, Fleischmajer R et al.
Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis.
J Rheumatol. 1988 Feb, 15 (2): 202-5.
- (31) Maurer B, Walder M, Gay RE et al.
Systemische Sklerose: Zielkriterien der Behandlung.
Z Rheumatol. 2009, 68(1): 37-43.
- (32) Mayes MD, Lacey JV, Beebe-Dimmer J et al.
Prevalance, incidence, survival and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population.
Arthritis Rheum. 2003 Aug, 48 (8): 2246 -55.
- (33) McGonagle D, Tan AL, Madden J et al.
Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab.
Rheumatology (Oxford). 2008 Apr; 47(4): 552-3. Epub. 2008 Febr 15.
- (34) Mearney TA, Reveille JD, Fischbach M et al.
Pulmonary involvement in systemic sclerosis: associations with genetic, serologic, sociodemographic and behavioral factors.
Arthritis Rheum. 2007 Mar 15, 57 (2), p 318-26.
- (35) Medsger TA, Masi AT, Rodnan G.
Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee.
Arthritis Rheum. 1980 May, 23 (5): 581-90.
- (36) Medsger TA, Masi AT.

- Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma).
Ann Intern Med. 1971 May, 74 (5): 714-21.
- (37) Meyer O.
Prognostic markers for systemic sclerosis.
Joint Bone Spine. 2006 Oct; 73(5): 490-4. Epub 2006 Jun 2.
- (38) Mierau R, Roers A, Genth E.
Labordiagnostik bei systemischer Sklerose.
Z Rheumatol. 2007 May, 66(3): 208-11.
- (39) Mittoo S, Wigley MF, Wise R et al.
Persistence of abnormal bronchoalveolar lavage findings after
cyclophosphamide treatment in scleroderma patients with interstitial lung
disease.
Arthritis Rheum. 2007 Dec; 56(12): 4195-202.
- (40) Miniati I, Valentini G, Cerinic MM.
Cyclophosphamide in systemic sclerosis: still in search of a “real life” scenario.
Arthritis Res Ther. 2009; 11(1): 103. Epub 2009 Jan 23.
- (41) Morgan C, Knight C, Lunt M et al.
Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma.
Ann Rheum Dis. 2003, 62(2): 146-50.
- (42) Mosca M, Tani C, Neri R et al.
Undifferentiated connective tissue diseases (UCTD).
Autoimmun Rev. 2006 Nov, 6 (1): 1-4. Epub. 2006 Apr 19.
- (43) Miyawaki S, Asanuma H, Nishiyama S et al.
Clinical and serological heterogeneity in patients with anticentromere antibodies
J Rheumatol. 2005 Aug; (32) 8:1488-94.
- (44) Nannini C, West CP, Erwin PJ et al.
Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with
scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta
analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort
studies.
Arthritis Res Ther. 2008; 10(5): R 124. Epub. 2008 Oct 20.
- (45) Needleman BW.
Immunologic aspects of scleroderma.
Curr Opin Rheumatol. 1992 Dec; 4 (6): 862-8.

- (46) Rodnan GP, Fennell RH Jr.
Progressive systemic sclerosis sine scleroderma.
JAMA. 1962 May 26; 180: 665 – 70.
- (47) Sabnani I, Zucker MJ, Rosenstein ED et al.
A novel therapeutic to the treatment of scleroderma-associated pulmonary complications: safety and efficacy of combination therapy with imatinib and cyclophosphamide.
Rheumatology (Oxford). 2009 Jan; 48(1): 49-52.Epub. 2008 Sep 24.
- (48) Shah RM, Jimenez S, Wechsler R.
Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis.
J Thorac Imaging. 2007 May, 22(2): 120-124.
- (49) Shand L, Lunt M, Nihtyanova S et al.
Relationship between change in skin score and disease outcome in diffuse cutaneous systemic sclerosis: application of a latent linear trajectory model.
Arthritis Rheum. 2007 Jul; 56(7): 2422-31.
- (50) Silver R, Miller K, Kinsella M et al.
Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage.
Am J Med. 1990 May; 88(5): 470-6.
- (51) Steen VD.
Autoantibodies in systemic sclerosis.
Semin Arthritis Rheum. 2005 Aug; 35(1): 35-42.
- (52) Steen VD.
The lung is systemic sclerosis.
J Clin Rheumatol. 2005 Feb; 11(1): 40-6.
- (53) Steen VD, Medsger T Jr.
Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002.
Ann Rheum Dis. 2007 Jul; 66(7): 940-4.
- (54) Steen VD, Medsger TA Jr.
Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival.
Arthritis Rheuma. 2001 Dec, 44 (12): 2828-35.
- (55) Steen VD, Oddis CV, Conte CG et al.

- Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania. A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982.
Arthritis Rheum. 1997 Mar; 40 (3): 441-5.
- (56) Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr.
Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis.
Arthritis Rheum. 1988 Feb; 31 (2): 196-203.
- (57) Sunderkötter C, Riemekasten G.
Pathophysiology and clinical consequences of Raynaud phenomenon related to systemic sclerosis.
Rheumatology (Oxford). 2006 Oct; 45 Suppl. 3: iii 33-5.
- (58) Tan FK, Arnett FC.
Genetic factors in the etiology of systemic sclerosis and Raynaud phenomenon.
Curr Opin Rheumatol. 2000 Nov, 12 (6): 511-9.
- (59) Tzelepis GE, Plastiras SC, Karadimitrakis SP et al.
Determinants of pulmonary function improvement in patients with scleroderma and interstitial lung disease.
Clin Exp Rheumatol. 2007 Sep-Oct, 25(5): 734-9.
- (60) Várai G, Earle L, Jimenez SA et al.
A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease.
J Rheumatol. 1998 Jul; 25(5): 1325-9.
- (61) Varga J, Abraham D.
Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder
J Clin Invest. 2007 Mar; 117(3): 557-67.
- (62) Veerapong P, Jamal S, Johnson S.
Biologic therapy for Systemic Sclerosis: A systemic review.
J Rheumatol. 2011 Feb; 38(2): 289-96. Epub 2010 Nov 1.
- (63) Von Mühlen CA, Tan EM
Autoantibodies in the diagnosis of systemic rheumatic diseases.
Semin Arthritis Rheum. 1995 Apr; 24(5): 323-358.
- (64) Walker UA, Tyndall A, Czirják L et al.
Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report

from the EULAR Scleroderma Trials and research group database.

Ann Rheum Dis, 2007 Jun; 66 (6): 754-63.

(65) Walker JG, Fritzler MJ.

Update on autoantibodies in systemic sclerosis.

Curr Opin Rheumatol. 2007 Nov; 19(6): 580 -91.

(66) Wells AU, Steen V, Valentini G.

Pulmonary complications: one of the most challenging complications of systemic sclerosis.

Rheumatology (Oxford). 2009 Jun; 48 Suppl3: iii40-4.

(67) Wigley F

When is scleroderma really scleroderma?

J Rheumatol. 2001 Jul; 28(7): 1471-3.

(68) Witt C, Borges AC, John M et al.

Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: broncho-alveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis.

Ann Rheum Dis. 1999 Oct; 58(10): 635-40.

(69) Rote Liste.

Rote Liste Service GmbH, 2008.

Websites:

www.gifte.de

www.gim.unmc.edu/dxtests/roc3.htm

www.dgrh.de

www.drugs.com

8. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen Dank für die Unterstützung während der Entstehung dieser Arbeit vor allem an Herrn Dr. M. Becker aussprechen, der mir oft mit Rat zur Seite stand. Desweiteren bedanke ich mich für die gute Betreuung durch Prof. Dr. G. Riemekasten. Frau D. Huscher danke ich für die gute statistische Beratung. Frau Dr. K. Hanke danke ich für den letzten Schliff. Ein großer Dank geht an Herrn Dr. sc. med. Dr. rer. nat. K. Egerer vom Rheumatologisch-Immunologischen Labor der Charité für die Bereitstellung der Antikörperprofile der Patienten. Desweiteren danke ich Herrn Dr. U. Schneider und Frau Dr. C. Spiess für die unermüdliche Unterstützung im klinischen Alltag.

Ein großes Dankeschön spreche ich meinem Mann aus, der mir den Rücken freigehalten hat, so dass ausreichend Zeit für die Arbeit blieb und meinen lieben Kindern, dass sie die arbeitsintensiven Phasen so gut toleriert haben. Desweiteren möchte ich meinen Dank meinen Eltern und meiner Schwester aussprechen, dass sie immer an mich geglaubt haben und mir oft in schwierigen Lagen, den Mut gemacht haben weiter zu gehen.

9. Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“

10. Erklärung an Eides statt

Ich, Anna Lena Schohe, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Evaluation der Cyclophosphamidtherapie bei Patienten mit systemischer Sklerose: Welche Parameter sind prädiktiv für ein Ansprechen?“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die

unzulässige Hilfe Dritter und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Des weiteren versichere ich, dass diese Dissertation noch keiner anderen Fakultät oder Universität zur Prüfung vorgelegen hat, dass sie noch nicht veröffentlicht ist und dass ich mich nicht anderweitig um einen Doktorgrad beworben habe.

Die Betreuung der Arbeit erfolgte durch Frau Prof. Dr. med. G. Riemekasten aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und Klinischer Immunologie der Charité, Berlin Campus Mitte.

03.06.2011

Anna Lena Schohe