41. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
27. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie (DGORh)
23. Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

Current congress

CC Rosengarten Mannheim | 18.–21. September 2013

Bilder: Mannheimer Kongress- und Touristik GmbH

13 Systemische Amyloidose
Systemische Amyloidosen sind seltene Erkrankungen, bei denen sich fehlgefaltete Proteine, die im Blut zirkulieren, in verschiedenen Geweben des Körpers ablagern. Damit die Patienten nicht falsch behandelt werden, ist eine sichere Differenzierung zwischen den Amyloidoseformen essenziell.

15 Molekulare Diagnostik am Synovium
In der Diagnostik rheumatischer Erkrankungen spielen klinische und laborchemische Untersuchungen eine entscheidende Rolle. Histopathologische und molekulare Methoden können bei adäquatem Einsatz zur Diagnose und zum ätiopathogenetischen Verständnis rheumatologischer Krankheitsbilder beitragen. Doch wo liegen die Grenzen?

21 Mannheim
Ursprünglich auf sandigem Boden angelegt, zogen sich die Mannheimer Planken von Stadttor zu Stadttor. Im 18. Jahrhundert wurden sie in eine aus Holzplanken (daher stammt wohl der Name) bestehende Promenade unter Bäumen umgewandelt. Heute befindet sich hier die Haupteinkaufsstraße der Stadt, die mit ihren Geschäften und Cafés zum Bummeln und Verweilen einlädt.

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen, sehr geehrte Damen und Herren,

vom 18.–21.09.2013 laden wir Sie als Kongresspräsidenten im Namen unserer Fachgesellschaften zur gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie (DGORh) und der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) nach Heidelberg und Mannheim ein.

In diesem Jahr haben wir den Schwerpunkt darauf gelegt, die Themen nicht nach den 3 Fachgesellschaften getrennt, sondern möglichst interdisziplinär aufzustellen, um auch die interaktive Diskussion der einzelnen rheumatologischen Fachgruppen zu intensivieren und zu verbreiten. Dies mag gerade vor dem Hintergrund der zunehmenden Transitionssprechstunden von pädiatrischer Klinik zur Erwachsenenrheumatologie sinnvoll sein. Darüber hinaus ist die Interaktion mit den orthopädischen Kollegen wichtig, um gemeinsame klinische Schwerpunkte wie Operationsindikationen und die Immunsuppression in und um die Operation herum abzugleichen und zu aktualisieren.

Wir sind überzeugt, dass wir zusammen mit den Kollegen der Programmkommission ein interessantes und kompaktes Kongressprogramm für Sie entwerfen konnten, das alle derzeit wichtigen klinischen und wissenschaftlichen Aspekte mit unterschiedlichen Programmelementen wie Plenarvorträgen, klinischen Symposien, Diskussionsrunden und Posterpräsentationen hervorragend abdeckt. Zudem bietet uns der Veranstaltungsort – das Congress Center Rosengarten – hierfür beste Rahmenbedingungen.

Zum Kongress erwarten wir viele nationale und internationale Rheumatologen, Wissenschaftler und Ärzte sowie andere Dienstleister im Gesundheitswesen in unserer Region, um Neuigkeiten auf unserem interessanten und immer noch hochinnovativen Gebiet der Rheumatologie zu präsentieren und zu diskutieren. Aktuelle und innovativ in die Zukunft gerichtete Erkenntnisse aus Studien oder Registerdateien werden ebenso vorgestellt wie interessante Fälle aus dem praktischen Alltag, die das bunte Bild der Rheumatologie in seinem allgemeinmedizinischen, aber doch spezialisierten Facettenreichtum abbilden. In unseren Schwerpunkten des Kongresses wollen wir neben den klinischen Fällen unser Interesse für die interdisziplinäre klinische Immunologie ausdrücken, das Synovium als ganz besonderes Gewebe aus physiologischer, pathogenetischer und diagnostischer sowie therapeutischer Sicht analysieren und die Probleme der Off-label-Therapie, die uns gerade in der Rheumatologie beschäftigen, mit Vertretung des Medizinischen Diensts der Krankenversicherung (MDK), der Krankenkassen, der Juristen, der Patienten und der Kollegen in einer Podiumsdiskussion erörtern. Parallel dazu wird wieder das eigene Studentenprogramm über 60 jungen Studierenden die Gelegenheit geben, die Rheumatologie „von innen“ kennenzulernen in der Hoffnung, sie damit für unser Fach begeistern und gewinnen zu können.

Wir freuen uns, mit Ihnen einige spannende und lehrreiche Tage mit vielen konstruktiven wissenschaftlichen Diskussionen im Zentrum der Kurpfalz verbringen zu können. Neben den wissenschaftlichen und klinischen Inhalten erwarten Sie zudem warme Spätsommertage mit Schlössern, Museen, Ausstellungen und Musik. Beispielsweise bietet sich am Gesellschaftsabend im Kongresshaus Stadthalle Heidelberg am Freitagabend die Möglichkeit, sich abseits der konzentrierten Tagungsarbeit auszutauschen.

Die Städte Heidelberg und Mannheim, die Metropolregion Rhein-Neckar, die Tagungspräsidenten und alle am Kongress mitwirkenden Mitarbeiter freuen sich auf auf Ihr Kommen!

Mit herzlichen Grüßen
Ihre Kongresspräsidenten

Prof. Dr. Hanns-Martin Lorenz
Kongresspräsident der DGRh

Dr. Harald Dinges
Kongresspräsident der DGORh

Dr. Jürgen Grulich-Henn
Kongresspräsident der GKJR

KARL Demeter Verlag

Donnerstag, 19. 09. 2013

	Saal 2.1	Saal 3.1	Saal 3.2	Saal 3.3	Saal 3.6	Saal 3.7	Saal 4.1	Saal 4.2	Saal 4.4	Saal 4.5	Saal 4.11
von bis	Johann Wenzel Stamitz	Gustav Mahler I	Gustav Mahler II	Gustav Mahler III	Alban Berg	Arnold Schönberg	Ludwig van Beethoven	Ludwig van Beethoven	Johann Sebastian Bach	Richard Wagner	Joseph Haydn & Carl Orff
08.00 08.45										Kardiologie trifft Rheumatologie Frühstücksgespräch	Molekulare Wirkungen physikalischer Maßnahmen – was gibt es Neues? Frühstücksgespräch
09.00 10.30						Synovium, das besondere Gewebe			Studenten-programm		09.00 - 16.00 Uhr 12. Fortbildungs-treffen der rheumatologischen Studien- und Fachassistenten
10.45 12.15	Jenseits medikamentöser Therapien – Synovektomie, Knorpel	Autoinflammatorische Erkrankungen	Abstractsession I – Experimentelle Rheumatologie	Regulation of inflammation by microRNA	Differential-diagnose Myalgie	Schmerzmedizin in der Rheumatologie – Gedächtnisprozesse, Circadiane Rhythmik und Wahrnehmung akuter und chronischer Schmerzen	Alte und neue Biologika in klinischen Studien: Neue Endpunkte und innovative Studiendesigns	Rekonstruktive Operationen an kleinen Gelenken der oberen Extremität – Pro und Kontra		11.00 - 12.00 Uhr Pressekonferenz	
	13.15 - 14.45 Posterpräsentationen					13.15 - 14.45 Posterpräsentationen					
13.15 14.45	Der Weg zum zufriedenen Patient - Therapieziele über die reine „Response“ hinaus. **AstraZeneca**			Praxischeck 2013 – Therapieren Sie „State of the Art“? **BMS**	Neue Therapie-optionen der Rheumatoiden Arthritis. **Pfizer**		Leitlinienempfehlungen –Strategien in der Rheumatologie. **UCB**	Autoimmunität und Autoinflammation – was trennt, was verbindet? **Novartis**			
15.00 16.30	Systemische JIA und Makrophagenaktivierungssyndrom	Amyloidosen	Abstractsession II – Rheumatoide Arthritis	Crosstalk between the immune system and connective tissue	Die Biologie des Alterns, Immunoseneszenz und die Auswirkung für die Klinik	Neuigkeiten zur Pathogenese und Therapie der Uveitis: Developments in pathogenesis and therapy of uveitis	Neue Entwicklungen der rheumatologischen Rehabilitation mit dem Ziel des Arbeitsplatzerhalts	Selective targeting of pathogenic B and plasma cells			
16.45 18.15	Schmerzfreiheit bei muskuloskelettalen Erkrankungen: Was ist erreichbar? **MSD**	Lupus-Therapie 2013 – Raus aus dem reaktiven Modus! **GSK**	Die symptomatische Hyperurikämie als Systemerkrankung. **Berlin Chemie**	Rheumatologie 2013 – Es bewegt sich was! **medac**	Behandlung der Psoriasisarthritis jenseits der TNF-Blockade. **Celgene**		IL-1 Blockade – welche Patienten profitieren am meisten? **SOBI**	Vaskuläre Komplikationen bei systemischer Sklerose – Sonder- oder Regelfall? **Actelion**			
18.30 19.45						Mitgliederver-sammlung DGRh					

Abstract | Akademieprogramm | Experimentelle Rheumatologie | Klinische Rheumatologie | Orthopädische Rheumatologie
Pädiatrische Rheumatologie | Plenarsitzung | Interdisziplinäre Rheumatologie | Versorgung | Zusatzveranstaltung

Imaging 2013

Bildgebung bei Arthrose: Überblick, Durchblick, Ausblick

W. Hartung

Die Arthrose ist die häufigste Gelenkerkrankung und betrifft etwa 15 % der Bevölkerung. Degenerative Gelenkerkrankungen zeigen eine deutliche Altersabhängigkeit, sodass 50 % der über 65-Jährigen und 85 % der über 75-Jährigen davon betroffen sind. Die Bildgebung leistet einen entscheidenden Beitrag zur Sicherung der Diagnose. Darüber hinaus werden heutzutage jedoch zunehmende Anforderungen gestellt: So soll die Bildgebung eine Verlaufsbeurteilung, ein Therapiemonitoring und wenn möglich sogar eine Risikoabschätzung für die Entwicklung einer Arthrose – noch vor Auftreten von irreversiblen strukturellen Schäden – ermöglichen, berichtet Dr. Wolfgang Hartung, Bad Abbach.

Das konventionelle Röntgen ist in der klinischen Routine immer noch das erste und etablierteste bildgebende Verfahren zur Diagnose arthrotischer Veränderungen. Auch unter Studienbedingungen wird die Änderung der Weite des Gelenkspaltes als Verlaufsparameter verwendet, obwohl die geringste erfassbare Änderung beim Kniegelenk beispielsweise 0,2 mm beträgt [1] und die zu erwartende Abnahme des Gelenkspaltes pro Jahr bei der Gonarthrose mit 0,15 mm angegeben wird. Eine weitere Limitation der Methode ist die fehlende Darstellung der umgebenden Weichteilgewebe.

Sonografie bei Diagnose degenerativer Gelenkerkrankungen hilfreich

Die Sonografie hingegen ermöglicht insbesondere auch die Abbildung der gelenkbezogenen Weichteile und kann einen erheblichen Beitrag zur Diagnosefindung degenerativer Gelenkerkrankungen leisten. Studien konnten zeigen, dass sich durch die Sonografie osteophytäre Veränderungen wesentlich sensitiver nachweisen lassen als durch konventionelle Röntgenaufnahmen und dass die MCP[1]-Gelenke deutlich häufiger bei der Fingerpolyarthrose befallen sind als durch das konventionelle Röntgen impliziert ist [2]. Auch eine erhöhte Power-Doppler-Aktivität kann zur Diagnosefindung beitragen, da sie zum Beispiel bei der Fingerpolyarthrose, jedoch nicht bei einem gesunden Kollektiv, zu finden ist [3].

Kernspintomografie stellt ganzes Gelenk dar

Die Kernspintomografie ermöglicht die Darstellung des ganzen Gelenkes, da neben dem Knorpel und den periartikulären Weichteilen auch das Knochenödem abgebildet werden kann. Unter Verwendung verschiedener Sequenzen beziehungsweise Modalitäten ermöglicht die MRT die Darstellung frühester Knorpelveränderungen. So gelingt es mittels einer Feldstärke von 3 oder 7 Tesla, die Knorpelmorphologie in einer Auflösung weit unter 0,5 mm zu visualisieren [4]. Die dGEMRIC[2]-Technik [5], das T2-Mapping [6] oder die Na-23-MRT [7] ermöglichen zudem Aussagen über die biochemische Zusammensetzung des Knorpels und können somit pathologische Veränderungen erfassen noch bevor irreversible strukturelle Schäden eintreten.

Techniken zur Darstellung der Knorpelzusammensetzung derzeit vor allem in Studien eingesetzt

Aufgrund der hohen technischen Anforderungen und des entsprechend hohen Aufwands dieser Verfahren, werden die Techniken derzeit überwiegend in Studien eingesetzt, um mögliche Therapiestrategien der Arthrose zu evaluieren. Andere bildgebende Verfahren, wie die Szintigrafie, die SPECT[3], die CT oder die PET[4]-CT haben für die Diagnose der Arthrose nur eine untergeordnete Bedeutung.

Dr. Wolfgang Hartung,
Klinik und Poliklinik für Rheumatologie und Klinische Immunologie,
ASKLEPIOS Klinikum Bad Abbach

Literatur

1 Reichmann WM, Maillefert JF, Hunter DJ et al. Osteoarthritis Cartilage 2011; 19: 550–556
2 Keen HI, Wakefield RJ, Grainger AJ et al. Ann Rheum Dis 2008; 67: 1116–1120
3 Keen HI, Wakefield RJ, Grainger AJ et al. Arthritis Rheum 2008; 59: 1756–1763
4 Welsch GH, Juras V, Szomolanyi P et al. Eur Radiol 2012; 22: 1852–1859
5 Miese FR, Ostendorf B, Wittsack HJ et al. Rofo 2010; 182: 873–878
6 Apprich S, Welsch GH, Mamisch TC et al. Osteoarthritis Cartilage 2010; 18: 1211–1217
7 Madelin G, Babb J, Xia D et al. Radiology 2013; [Epub ahead of print]

[1] MCP = Metacarpophalangealgelenk
[2] dGEMRIC = delayed Gadolinum Enhanced MRI of the Cartilage
[3] SPECT = single photon emission computed tomography
[4] PET = Positronen-Emissions-Tomografie

Freitag, 20. September 2013

Imaging 2013 – Überblick, Durchblick, Ausblick
15:00–16:30 Uhr, Saal 3.1 Gustav Mahler I
(15:45–16:05 Uhr: Bildgebung bei Arthrose)

Chancen nutzen!

Die Effektivität konventioneller DMARD-Kombinationen

L. Köhler

Durch die Einführung von Biologika erweiterte sich das medikamentöse Therapiespektrum der rheumatoiden Arthritis (RA) in den letzten 10 Jahren erheblich. Das Therapieziel einer kompletten Remission mit einer Suppression der Krankheitserscheinungen wurde als Konsequenz der Therapieerfolge formuliert. Mit dem erweiterten Spektrum der Medikamente stellt sich nach Ansicht von Prof. Lars Köhler, Hannover, jedoch auch die Frage des sequenziellen Einsatzes. Auf diese neue Anforderung reagierte die EULAR[1] mit der Publikation einer Empfehlung der medikamentösen Therapie der RA [1]. Darüber hinaus veröffentlichte kürzlich auch die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) eine S1-Leitlinie zu diesem Thema [2].

Beide Leitlinien sprechen sich für eine Initialtherapie mit Glukokortikoiden und Methotrexat (MTX) aus. Falls durch diese Therapie das Ziel der Remission trotz Dosisanpassungen nicht erreicht wird, empfehlen beide Leitlinien eine Eskalation der Therapie. An Optionen kommen ein Wechsel des DMARD[2], eine Kombination von klassischen DMARDs oder eine Kombination von MTX mit einem Biologikum in Betracht. Die EULAR-Empfehlung betont die Risikoabschätzung des Krankheitsverlaufes bei der Entscheidung DMARD-Wechsel/DMARD-Kombination oder Biologikum. In der S1-Leitlinie der DGRh wird eine DMARD-Kombination bevorzugt. Bei einer Risikokonstellation kann jedoch hier analog zur EULAR-Empfehlung in der nächsten Eskalationsstufe mit einem Biologikum begonnen werden.

Die Kombination klassischer DMARDs – eine effektive Therapie?

Im Vergleich zu MTX erwies sich die Kombination von MTX mit Sulfasalzin und Hydroxychloroquin (Tripletherapie) als wirksamer. Bei unzureichendem Ansprechen auf MTX konnte bei zusätzlicher Gabe von Leflunomid, Cyclosporin oder Gold intramuskulär im Vergleich zu Placebo eine bessere Suppression der Krankheitsaktivität belegt werden. Für die Tripletherapie liegen mehrere Untersuchungen zur Wirksamkeit vor. In einer kürzlich vorgestellten Studie konnte eine Überlegenheit der Tripletherapie gegenüber MTX als Initialtherapie bei früher RA gezeigt werden (Krankheitsdauer im Mittel 6 Monate) [3]. Die Notwendigkeit einer Therapieeskalation mit einem TNF[3]-Blocker wurde bei der Tripletherapie im Vergleich zu MTX um 50% reduziert.

Ist die Tripletherapie ein sinnvoller Therapieschritt?

Neuere Daten zeigen, dass die Tripletherapie im Vergleich zu MTX plus einem TNF-Blocker nach 2 Jahren zu einem ähnlichen klinischen Ansprechen führt [4, 5]. Allerdings ist das Ansprechen auf die Tripletherapie verzögert. In der TEAR[4]-Studie zeigte sich in Woche 24 eine höhere Krankheitsaktivität, jedoch nicht ab Woche 48–102 [4]. In der Swefot[5]-Studie war ein Unterschied noch nach einem Jahr erkennbar, jedoch nicht nach 2 Jahren [5]. Dieser Unterschied der beiden Studien ist vermutlich durch den differenten Einsatz von Glukokortikoiden erklärbar. Allerdings war der radiologische Progress bei Patienten mit der Tripletherapie geringfügig größer.

DMARD-Kombinationen sind weiterhin eine wirksame Therapieoption

DMARD-Kombinationstherapien sind weiterhin eine wirksame Therapieoption in der medikamentösen Therapie der RA. Wie in den Leitlinien vorgeschlagen, sollte die DMARD-Kombination in der Regel als nächste Eskalationsstufe nach unzureichendem Ansprechen auf MTX eingesetzt werden. Für die Tripletherapie liegen mittlerweile zahlreiche Untersuchungen vor, sodass diese Kombination bevorzugt verwendet werden sollte.

Prof. Dr. Lars Köhler, Rheumatologische Facharztpraxis, Arthos Plus, Hannover

Literatur

1 Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. Ann Rheum Dis 2010; 69: 964–975
2 Krüger K, Wollenhaupt J, Albrecht K et al. Z Rheum 2012; 71: 592–603
3 de Jong PH, Hazes JM, Baredregt PJ et al. Ann Rheum Dis 2013; 72: 72–78
4 Moreland LW, O´Dell JR, Paulus HE et al. Arthritis Rheum 2012; 64: 2824–2835
5 van Wollenhoven RF, Geborek P, Forslind K et al. Lancet 2012; 379: 1712–1720

Freitag, 20. September 2013

Rheumatoide Arthritis, wann Biologika? Im Spiegel der EULAR-Empfehlungen
10:45–12:15 Uhr, Saal 2.0 Musensaal
(11:07–11:30 Uhr: Chancen nutzen! Die Effektivität konventioneller DMARD-Kombinationen)

---

[1] EULAR = European League Against Rheumatism
[2] DMARD = krankheitsmodifizierende Antirheumatika
[3] TNF = Tumornekrosefaktor
[4] TEAR = Treatment of Early Aggressive Rheumatoid Arthritis
[5] Swefot = Swedish Farmakotherapy

Freitag, 20.09.2013

von bis	Saal 2.0 Musensaal	Saal 2.1 Johann Wenzel	Saal 3.1 Gustav Mahler I	Saal 3.2 Gustav Mahler II	Saal 3.3 Gustav Mahler III	Saal 3.6 Alban Berg	Saal 3.7 Arnold Schönberg	Saal 4.1 Ludwig van Beethoven	Saal 4.2 Ludwig van Beethoven II	Saal 4.4 Johann Sebastian Bach	Saal 4.5 Richard Wagner	Saal 4.11 Joseph Haydn & Carl Orff
08.00 08.45										Bedeutung von Mikrohämaturie: Wen schicke ich zum Nephrologen? Frühstücksgespräch	Aktuelle Impfempfehlungen bei rheumakranken Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen Frühstücksgespräch	
09.00 10.30							Neue Entwicklungen in der Rheumatologie: Kollagenosen, Vaskulitiden, pädiatrische Rheumatologie 2012 - 2013		Besonderheiten der operativen Behandlung bei RA – Rheumaorthopädisches Zentrum oder lokales Krankenhaus?	Studentenprogramm		
10.45 12.15	Rheumatoide Arthritis, wann Biologika? Im Spiegel der EULAR-Empfehlungen	Messinstrumente in der Kinderrheumatologie	Vaskuitiden in verschiedenen Lebensphasen, neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie	Abstractsession III – Der besondere Fall 1	Microparticles and exosomes as regulators in cell biology	Was machen Rheumatologen falsch?	Targeting von B Zellen und Plasmazellen – Klinische Erfahrungen	Psoriasisarthritis, Pathogenese und Therapie	Präventive und rekonstruktive Operationen an Vor- und Rückfuß einschließlich Sehnen			
	13.15 - 14.45 Posterpräsentationen			13.15 - 14.45 Posterpräsentationen					13.15 - 14.45 Posterpräsentationen			12.15 - 13.15 Uhr Podiumsdiskussion: Perspektive der Orthopädischen Rheumatologie in Deutschland
13.15 14.45	Aktuelle Therapieempfehlungen in der PsA, AS und RA. **Pfizer**	Was empfehlen Sie? Experten-Statements zu neuen und bewährten Therapiestrategien mit TNF-Blockern. **MSD**		Haut-Sehne-Gelenk: Zur Rolle von IL12/IL23 bei der chronisch entzündlichen (Haut) -Erkrankung Plaque-Psoriasis und neue Erkenntnisse in der Behandlung der Psoriasis-Arthritis. **Janssen-Cilag**	Der Patient im Mittelpunkt. **Abbvie**	RA-Patienten ... DENN WIR WISSEN NICHT, WAS SIE TUN – Therapieadhärenz, therapeutische Optionen, Formen der Applikation. **Roche/Chugai**			Die Rheumatoide Arthritis (RA) kommt selten allein – häufige „Komorbiditäten", die man nicht übersehen sollte. **Mundipharma**			
15.00 16.30	Innere Medizin für Rheumatologen: Was der Rheumatologe wissen sollte über ...	Infektionsrisiken bei rheumatischen Erkrankungen – Infektionsprophylaxe und Impfungen unter Immunsuppression, Guidelines für Impfstrategien	Imaging 2013 – Überblick, Durchblick, Ausblick	Abstractsession IV – Der besondere Fall 2	Networking in rheumatic research	SAPHO und CRMO	Neue diagnostische Ansätze	Podiumsdiskussion: Off-Label-Therapie in der Rheumatologie im Spannungsfeld von Kostenexplosion, Wirtschaftlichkeit und Therapienotwendigkeit	Was hat sich für den orthopädischen Rheumatologen verändert unter der Biologikatherapie?			
16.45 18.15	Der Rheumapatient und seine Komorbiditäten	Update zu neuen Therapien und deren Risiken in der pädiatrischen Rheumatologie	Glukokortikoide	Abstactsession V – Vaskulitiden & Kollagenosen	Zelltherapie: Stand der Dinge und therapeutische Möglichkeiten	Systemische Sklerose/Fibrose	Gesundheitspolitisches Forum: Versorgungssituation in der Rheumatologie: Ist der Teufelskreis durchbrochen?	Signaltransduktionsinhibitoren	Molekulare Wirkungen der Physikalischen Medizin und neue wissenschaftliche Ansätze			
18.30 19.45		Mitgliederversammlung GKJR			Mitgliederversammlung BDRh				Mitgliederversammlung DGORh			

Abstract AGRZ Akademieprogramm Experimentelle Rheumatologie Klinische Rheumatologie Orthopädische Rheumatologie
Pädiatrische Rheumatologie Plenarsitzung Interdisziplinäre Rheumatologie Versorgung Zusatzveranstaltung

Samstag, 21.09.2013

von bis	Saal 2.0 Musensaal	Saal 2.1 Johann Wenzel	Saal 3.1 Gustav Mahler I	Saal 3.2 Gustav Mahler II	Saal 3.3 Gustav Mahler III	Saal 3.6 Alban Berg	Saal 3.7 Arnold Schönberg	Saal 4.1 Ludwig van Beethoven	Saal 4.2 Ludwig van Beethoven II	Saal 4.4 Johann Sebastian Bach	Saal 4.5 Richard Wagner
08.00 08.45										Der entzündliche Rückenschmerz – Was ist, wenn er nicht entzündlich ist? Frühstücksgespräch	08.00 - 17.00 Uhr Labordiagnostik rheumatischer Krankheiten II
09.00 10.30	10.00 - 14.00 Uhr Patiententag	Targeting proinflammatory T cells	Rheumatologische Manifestationen bei genetischen Erkrankungen	09.00 - 13.30 Uhr Rheuma und Alter	09.00 - 12.30 Uhr Injektionstherapie	Immundefizienz	Systemischer Lupus erythematodes	Abstractsession VI – Spondyloarthritiden & Psoriasisarthritis	Lokale konservative Therapie	Studentenprogramm	
10.45 12.15		Regulatory mechanisms in chronic inflammation	Neue Therapieempfehlungen der DGRh		Workshop	Spondyloarthritiden	Mundgesundheit und rheumatoide Arthritis	Abstractsession VII – Pädiatrische Rheumatologie	Behandlung des Rheumapatienten: Was gibt es außer Medikamenten und Operationen noch?		
12.30 14.30				Workshop			Neue Entwicklungen in der Rheumatologie: Rheumatoide Arthrithis, Psoriasisarthrithis und Spondyloarthrithis, orthopädische Rheumatologie 2012 - 2013				
14.30 17.00											Workshop

Abstract AGRZ Akademieprogramm Experimentelle Rheumatologie Klinische Rheumatologie
Orthopädische Rheumatologie Plenarsitzung Interdisziplinäre Rheumatologie Zusatzveranstaltung

Forum der Industrie

Mit Belimumab das nächste Level der SLE-Therapie erreichen

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine äußerst heterogene Autoimmunerkrankung, die nahezu jedes Organsystem in Mitleidenschaft ziehen kann. Entsprechend komplex ist die Behandlung. Das zunehmende Verständnis pathophysiologischer Zusammenhänge und die Identifikation von „Targets“ ermöglichen die Entwicklung zielgerichteter Therapien. Mit der Einführung von Belimumab (Benlysta®) im Jahr 2011 steht erstmals ein spezifisch für den SLE entwickeltes und zugelassenes Medikament zur Verfügung. Das Therapiefenster für ein besseres Management von SLE-Patienten ist damit weit aufgestoßen. Nun gilt es gesteckte Therapieziele zu überprüfen und das tatsächliche Erreichen von Remissionen zu hinterfragen.

SLE – die Krankheit mit vielen Gesichtern

Warum sollte es ein Leichtes sein, die Komplexität von SLE in klinische Studien zu überführen? Es ist weiterhin eine große Herausforderung an das Studiendesign, Wirksamkeit und Verträglichkeit der untersuchten Präparate für einen nennenswerten Teil der SLE-Patienten abzubilden. Mithilfe des SLE-Responder-Index (SRI) gelang erstmalig ein Wirksamkeitsnachweis auf Basis der FDA[I]-Vorgaben und durch weitere Datenanalysen sogar die Identifikation von Patientengruppen, die besonders gut auf die Therapie ansprechen. Im Falle von Belimumab plus SoC („Standard of Care“) gegenüber SoC sind dies Patienten mit hoher serologischer und klinischer Krankheitsaktivität (51,5 vs. 31,75%; $p<0{,}001$; NNT[II] 5) [1].

Zentrales Ziel in der SLE-Therapie ist es, den Krankheitsschaden („damage“) aufzuhalten, der partiell auch auf die eingesetzten Standardtherapien – insbesondere die Glukokortikoide – zurückzuführen ist. Die in den letzten Jahren bei SLE-Patienten therapiebedingt steigende Inzidenz koronarer Herzkrankheiten (KHK), Osteoporose, neurokognitiver Störungen und weiterer Komorbiditäten zeigt das große therapeutische Dilemma zwischen dem Erreichen einer möglichst guten Krankheitskontrolle und einer zugleich akzeptablen Therapietoxizität deutlich auf [2]. Ein weiteres vordringliches Ziel muss es daher sein, durch eine individualisierte Therapie gezielt und effektiv die Krankheitsaktivität zu senken. Moderne Behandlungsoptionen wie Belimumab ermöglichen es, häufiger eine Remission zu erreichen, ohne dass dies durch massive Nebenwirkungen und einen Verlust an Lebensqualität im Langzeitverlauf erkauft wird.

Wie aber übersetzen sich die Ergebnisse aus den klinischen Studien in den klinischen Alltag? Eine erste Antwort gaben die Daten der OBSErve-Studie in den USA: Schon nach 6 Monaten hatten etwa 50% der 501 Patienten eine mindestens 50%ige Reduktion ihrer Symptome und eine die Studienergebnisse bei Weitem übersteigende Steroid-Einsparung [3]. Ob ähnlich bahnbrechende Ergebnisse auch die Situation in Deutschland widerspiegeln, werden erste Auswertungen der aktuell laufenden deutschen OBSErve-Studie zeigen, die auf dem DGRh-Kongress 2013 vorgestellt werden.

Mit Belimumab raus aus dem reaktiven Modus

Bisher hat meist die Krankheit SLE mit all ihren Komplikationen den Takt angegeben und den behandelnden Arzt in einen reaktiven Modus versetzt. Studien- und klinische Daten mit Belimumab zeigen, dass hier die Zukunft bereits begonnen hat. Die Stabilisierung von Patienten durch die selektive und zielgerichtete Therapie ermöglicht eine vorausschauende Behandlung mit dem Ziel, Schübe zu verhindern statt sie immer wieder therapieren zu müssen. Das geeignete Patientenprofil ist alltäglich und leicht identifizierbar, erfordert aber oft eine kritische Hinterfragung des Remissionsbegriffs.

Die Rheumatologen haben es in der Hand, ob sie der Krankheit die „Taktvorgabe“ überlassen oder selbst aktiv die Therapiesteuerung „dirigieren“ wollen, indem sie alle Möglichkeiten nutzen, die Krankheit langfristig zu stabilisieren und die Organe der Patienten zu schützen.

Literatur

1 Vollenhoven RF et al. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1343–1349
2 Urowitz MB et al. Arthritis Care Res 2012; 64: 132–137
3 Kan H et al. Ann Rheum Dis 2013; 72 (Suppl. 3): S253, THU0261

Quelle: nach Informationen der GlaxoSmithKline GmbH & Co.KG, München

Weitere wissenschaftliche Informationen gibt es beim SLE-Symposium

Lupus-Therapie 2013 – Raus aus dem reaktiven Modus!

Donnerstag, 19. September 2013

16:45–18:15 Uhr,
Saal 3.1 Gustav Mahler

Vorsitz: Schneider, M., Düsseldorf

Einführung
Schneider, M., Düsseldorf

Die B-Zell-gerichtete Therapie auf dem Prüfstand – was Lupus-Studien mit der Realität zu tun haben
Schwarting, A., Mainz/Bad Kreuznach

Die Biologie der Organzerstörung – und was wir daraus schließen sollten
Schröder, J.O., Kiel

Müssen wir umdenken? – Reflektionen zu Behandlungsstrategien
Aringer, M., Dresden

Zusammenfassung und Perspektive
Schneider, M., Düsseldorf

I FDA = Food and Drug Administration
II NNT = number needed to treat

Ankylosierende Spondylitis

Molekulare Wirkungen der Physikalischen Medizin und neue wissenschaftliche Ansätze

I. H. Tarner

Physikalische Therapiemaßnahmen einschließlich der Krankengymnastik, der manuellen Therapie und der Thermotherapie sind schon seit vielen Jahrzehnten eine wesentliche Säule in der Therapie der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, insbesondere der ankylosierenden Spondylitis (AS). Während noch bis weit in die zweite Hälfte des vorigen Jahrhunderts die medikamentösen Therapieoptionen stark eingeschränkt und die nicht medikamentösen Therapieansätze entsprechend unverzichtbar waren, erzielte die rasante Entwicklung neuer, hochwirksamer Medikamente in den vergangenen 15 Jahren therapeutische Erfolge zuvor unerreichten Ausmaßes und relativierte scheinbar die Bedeutung der physikalischen Therapie, berichtet Dr. Ingo H. Tarner, Bad Nauheim.

Quelle: Thieme Verlagsgruppe, T. Möller

Die neuen medikamentösen Therapieoptionen, insbesondere die Biologika, stehen ganz im Zeichen der heutigen evidenzbasierten Medizin und entfalten ihre Wirkung über definierte biologische Mechanismen wie die Blockade von Zytokinen oder die Depletion der B-Zellen. Demgegenüber beruhen die physikalischen Therapieverfahren bisher weitgehend auf einer tradierten Empirik und mögen somit den Eindruck erwecken, wenig wissenschaftlich valide zu sein. Zudem bleibt in einer Zeit zunehmender Budgetierung durch die gesetzlichen Krankenversicherer und gleichzeitig steigender Kosten der Medikamente wenig finanzieller Raum für Therapieverfahren, die augenscheinlich eher dem allgemeinen Wohlbefinden des Patienten dienen als einem pathophysiologisch definierten Wirkziel.

Mehr als nur ein „Wohlfühleffekt“

Dieser unheilvollen monetären Entwicklung und verzerrten Wahrnehmung einer „Wellness auf Krankenschein“ muss die Physikalische Medizin entschieden entgegentreten. Es ist die zentrale Aufgabe der Professur für Internistische Rheumatologie, Osteologie und Physikalische Medizin der Universität Gießen und Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, die notwendige Evidenz für eine anhand validierter Parameter messbare klinische Wirksamkeit und auch für die zugrunde liegenden Wirkmechanismen der verschiedenen Verfahren zu schaffen. In jüngerer Zeit wurden durch das wissenschaftliche Team der Professur zahlreiche Pilotstudien initiiert, die erste Erkenntnisse zu möglichen molekularen Mechanismen physikalischer Therapieverfahren liefern sollten, um daraus entscheidende Impulse für größer angelegte, systematische Untersuchungen zu gewinnen, da die Wirkungen der Physikalischen Medizin auf zellulärer und molekularer Ebene noch unzureichend untersucht sind.

AS-Therapie: Domäne der physikalischen Therapie

Die Therapie der AS ist seit jeher eine Domäne der physikalischen Therapie, da bei diesem Krankheitsbild neben der Linderung entzündlich vermittelter Schmerzen vor allem der bestmögliche Erhalt der Beweglichkeit das zentrale Behandlungsziel ist. Daher ist das Krankheitsbild der AS ein besonderer wissenschaftlicher Schwerpunkt der Professur für Internistische Rheumatologie, Osteologie und Physikalische Medizin.

In den bisherigen Pilotstudien wurden die Wirkungen verschiedener Thermotherapien (serielle systemische Hyperthermie und Hypothermie) auf die systemischen Entzündungsparameter (BSG[1], CRP[2]), VAS[6], BASDAI[7], BASFI[8] und ASAS40[9] untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Ganzkörperhyperthermie (GKHT) eine signifikante Verbesserung der Entzündungsaktivität und der Beweglichkeit der Wirbelsäule bewirkt. Die Effekte sind vergleichbar mit denen einer Therapie mit TNF-Blockern[4]. Die Wirkung der GKHT ist dabei nicht auf eine Immunsuppression zurückzuführen, sondern auf eine Modulation der Immunantwort. Es kommt zu einer Reduktion der Th17-Zellen und der Interleukine IL-17 und IL-23 sowie zu einer Verminderung der RANKL[5]-Expression.

1 BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit
2 CRP = C-reaktives Protein
3 IL = Interleukin
4 TNF = Tumornekrosefaktor
5 RANKL = receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand
6 VAS = visuelle Analogskala
7 BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
8 BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
9 ASAS40 = 40 % Besserung nach den Kriterien der Assessment of Spondylo Arthritis international Society

Glukokortikoide nahezu unverzichtbar in der Rheumatologie

Doch wie gefährlich ist die Therapie mit Glukokortikoiden wirklich?

G. Keyßer

Glukokortikoide gehören zum therapeutischen Werkzeug, auf das kein Rheumatologe ernsthaft verzichten würde. Allerdings haben diese Medikamente eine wechselvolle Geschichte: Nach kritikloser Euphorie in den Jahren nach ihrer Entdeckung folgte die Ernüchterung angesichts verheerender Nebenwirkungen, die bis zu einer Verteufelung von Glukokortikoiden, zu verbreiteten Ängsten und zu strikter Ablehnung durch Ärzte und Patienten führte. Erst seit den 70er Jahren wird die Wirkung von Glukokortikoiden bei Patienten in klinischen Studien erforscht, die modernen Anforderungen standhalten, berichtet Prof. Gernot Keyßer, Halle.

Für die Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) ließ sich so in den letzten Jahren belegen, dass Glukokortikoide zu einer raschen Symptomlinderung führen. Dies geht mit einer Abnahme der objektiven Entzündungsaktivität einher und bewirkt – in Kombination mit konventionellen Basistherapeutika – eine eindeutige Verzögerung der radiologischen Progression der Gelenkzerstörung. Dabei sind auch kleine Dosierungen im Bereich von maximal 5 mg Prednisolon pro Tag wirksam. Darüber hinaus hat die CAMERA-II[1]-Studie nachweisen können, dass niedrigdosierte Glukokortikoide die Verträglichkeit und die hepatischen Nebenwirkungen von Methotrexat (MTX) verbessern.

Welche Nebenwirkungen stehen den positiven Effekten gegenüber?

Diesen positiven Effekten stehen Nebenwirkungen gegenüber, die erheblich sein und in Abhängigkeit von der täglichen Dosis auftreten können. Schwellenabhängige Nebenwirkungen sind die Steroidmyopathie und das Glaukom. Auch die Steroidpsychose tritt in der Regel erst bei mittelhohen Dosierungen ab 40 mg Prednisolon pro Tag auf. Das Infektionsrisiko steigt dagegen parallel zur Höhe der täglichen Glukokortikoiddosis an. Andere Erscheinungen sind eher von der kumulativen Steroiddosis abhängig: Die Atrophie der Haut und die Osteoporose treten auch nach Einnahme kleiner Dosierungen über längere Zeiträume auf.

Wirkung der Steroidtherapie auf langfristige Prognose unklar

Seit Jahren gibt es eine wissenschaftliche Diskussion darüber, wie sich die Steroidtherapie auf die langfristige Prognose der Patienten auswirkt. Schwierig ist die Unterscheidung, ob eine erfasste Einbuße an Lebensjahren den Glukokortikoiden selbst oder der Schwere der Erkrankung zuzuschreiben ist, die die Verordnung der Glukokortikoide notwendig machte. Umstritten ist vor allem, ob niedrigdosierte Steroide (im Bereich von höchstens 5 mg Prednisolon pro Tag) mit einer Frühsterblichkeit assoziiert sind. Es gilt jedoch als sicher, dass Patientengruppen, die hohe Steroiddosen für längere Zeiträume einnehmen, kürzere Überlebenszeiten haben, die zum Teil Folge der Glukokortikoidbehandlung sind.

Infektionsrisiko ist von der Höhe der Glukokortikoiddosis abhängig

Glukokortikoiddosierungen > 5 mg pro Tag führen zu einem deutlich höheren Infektionsrisiko. Dieses Risiko ist auch im Vergleich mit den meisten konventionellen Basistherapeutika – insbesondere MTX – und verglichen mit Biologika erhöht. Auch die Gefahr perioperativer Infektionen ist in erster Linie von der Höhe der verabreichten Glukokortikoide abhängig, weniger von einer vorausgegangenen DMARD[2]- oder Biologikatherapie.

Glukokortikoide führen dosisabhängig zu einer diabetischen Stoffwechsellage beziehungsweise demaskieren einen latenten Diabetes. Der arterielle Blutdruck steigt ebenfalls in Abhängigkeit von der täglichen Glukokortikoiddosis, ebenso wie die Neigung zu thromboembolischen Ereignissen. Daher ist es nicht verwunderlich, dass ein Zusammenhang zwischen der Höhe der täglichen Steroiddosis und der Rate an kardiovaskulären Ereignissen besteht.

Rasche Wirkung führt zu höherer Therapietreue

Steroide sind bei Patienten durch ihre rasch einsetzende Wirkung beliebt. Die Therapietreue der Patienten zu Glukokortikoiden ist daher deutlich höher als zu DMARD und NSAR[3]. Interessant ist jedoch die durchaus unterschiedliche Sichtweise von Ärzten und Patienten auf die Schattenseiten der Glukokortikoidbehandlung. Befragungen ergaben, dass sich Patienten in erster Linie durch eine Gewichtszunahme, Nebenwirkungen an der Haut, Stimmungsschwankungen und Schlafstörungen beeinträchtigt fühlen, während Ärzte Infektionen, Bluthochdruck und Diabetes als problematischer empfinden.

Intraartikuläre Injektionen vermindern Belastungen durch Steroide

Eine wertvolle Möglichkeit, die Belastung des RA-Patienten durch systemische Steroidwirkungen zu vermindern, ist die intraartikuläre Injektion von Glukokortikoiden. Erwiesenermaßen tragen diese Injektionen dazu bei, das Ziel einer kompletten Remission der Erkrankung zu erreichen. Die Furcht vor iatrogenen Gelenkinfektionen durch Punktionen ist bei Einhaltung steriler Kautelen wenig begründet: Die Infektionsrate nach intraartikulärer Injektion liegt

1 CAMERA-II = Computer Assisted Management in Early Rheumatoid Arthritis trial-II
2 DMARD = krankheitsmodifizierende Antirheumatika
3 NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika

die Spiegel verschiedener entzündungsfördernder Zytokine (IL[3]-1β, IL-6, IL-10, TNF[4]-α) und die zentralen Mediatoren des Knochenstoffwechsels (Knochenabbau fördernder RANKL[5], Knochenaufbau förderndes Osteoprotegerin) im Vergleich zu klinischen Aktivitäts- und Funktionsparametern (Schmerz-VAS[6], BASDAI[7], BASFI[8]) untersucht. Weitere Ansätze prüften die Beeinflussbarkeit der Wirbelsäulenmobiltät durch die manuelle Therapie und verglichen die Wirksamkeit einer intensiven Krankengymnastik mit der eines TNF-Hemmers.

Thermotherapie zeigt klare molekulare Wirkungen

Hyperthermiebehandlungen mittels Ganzkörperwasserbad, wassergefilterter Infrarot-A-Strahlung und Heiltorfbädern oder im Radonstollen bewirkten eine klinische und serologische Entzündungslinderung sowie einen signifikanten Rückgang der Spiegel proentzündlicher Zytokine. Eine Radonstollentherapie führte zudem zu einem Absinken der RANKL-Spiegel und einem Anstieg des Osteoprotegerins. Somit wurde erste Evidenz geschaffen, die eine Wirkung der physikalischen Therapie auf die zentralen immunologischen Mechanismen der rheumatischen Entzündung und der entzündlich beschleunigten Osteoporose bei AS belegt.

Manuelle Therapie verbessert Beweglichkeit und Funktion signifikant

Die charakteristische Fehlhaltung der Wirbelsäule bei Patienten mit AS umfasst eine zunehmende Hyperkyphose der Brustwirbelsäule mit reduzierter Beweglichkeit, die sich mithilfe des Ott-Maßes nachweisen und quantifizieren lässt. Bei AS-Patienten, die unter stationären Bedingungen intensiv behandelt werden konnten, ließ sich mit einer Kombination aus Krankengymnastik und manueller Therapie gegenüber der reinen Physiotherapie im Mittel nahezu eine Verdopplung des Ott-Maßes sowie ein Rückgang der Funktionseinschränkung gemessen am BASFI um 33 % erzielen.

Physiotherapie reduziert den Bedarf an TNF-Hemmern

Obwohl die Einführung der TNF-Hemmer in die Therapie der AS ein entscheidender Durchbruch war, besteht weiterhin das Problem der hohen Therapiekosten sowie einer unzureichenden Wirksamkeit bei einem relevanten Anteil der AS-Patienten. In einer vergleichenden Untersuchung des TNF-Hemmers Etanercept in Standarddosierung als Monotherapie gegenüber Etanercept in halber Dosierung als Kombinationstherapie mit intensiver Physiotherapie über 4 Monate konnte gezeigt werden, dass es möglich ist, mittels Physiotherapie die Dosis des TNF-Inhibitors effektiv einzusparen (50 % ASAS40[9]-Ansprechen).

Physikalische Maßnahmen unverzichtbar für ein erfolgreiches Therapiekonzept

Zusammenfassend konnte gezeigt werden, dass physikalische Therapiemaßnahmen einen messbaren, signifikanten Einfluss auf die Entzündungsprozesse und den Knochenmetabolismus bei AS besitzen und mit klinischen Parametern korrelieren. Sie sind daher auch und gerade in der heutigen Zeit unverzichtbar für ein erfolgreiches, multimodales Therapiekonzept der AS.

Dr. Ingo H. Tarner, Abteilung für Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie und Physikalische Medizin, Kerckhoff-Klinik GmbH, Bad Nauheim und Professur für Internistische Rheumatologie, Osteologie und Physikalische Medizin der Universität Gießen

Freitag, 20. September 2013

Molekulare Wirkungen der Physikalischen Medizin und neue wissenschaftliche Ansätze
16:45–18:15 Uhr, Saal 4.2 Ludwig van Beethoven II
(16:45–17:15 Uhr: ...bei ankylosierender Spondylitis)

zwischen 1:10 000 und 1: 30 000.

Glukokortikoide so sparsam wie möglich einsetzen

Glukokortikoide sind für die Behandlung vieler entzündlich-rheumatischer Erkrankungen unverzichtbar. Allerdings sollten diese Substanzen – in Analogie zur aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) für die Behandlung der RA – so sparsam wie möglich eingesetzt, nach Erreichen einer stabilen Remission reduziert und nach Möglichkeit auch ganz abgesetzt werden. Unter Beachtung dieser Grundsätze überwiegt der Nutzen für den Erhalt der Gelenkfunktion deutlich die Risiken der Behandlung.

Prof. Dr. Gernot Keyßer,
Arbeitsbereich Rheumatologie,
Universitätsklinikum Halle

Freitag, 20. September 2013

Glukokortikoide
16:45–18:15 Uhr, Saal 3.1 Gustav Mahler I
(17:15–17:45 Uhr: Wie gefährlich ist die Therapie mit Glukokortikosteroiden wirklich?)

Die Biologie des Alterns

Thymusfunktion, T-Zell-Autoreaktivität und latente CMV-Infektion bei rheumatoider Arthritis – alles

U. Wagner

Die Autoimmunerkrankung rheumatoide Arthritis (RA) kann als prototypisches Beispiel für einen beschleunigten Alterungsprozess des Immunsystems, die sogenannte Immunseneszenz, dienen: Viele bei Patienten zu beobachtende Veränderungen in T-Zellen, Monozyten und hämatopoetischen Stammzellen treten auch physiologischerweise bei Gesunden auf – allerdings in einem wesentlich höheren Alter. Die Ursache dieser vorfristigen immunologischen Alterungsprozesse ist jedoch unklar, konstatiert Prof. Ulf Wagner, Leipzig.

Erste Hinweise auf eine vorfristige Immunseneszenz ergaben Studien zur Klonalität and Autoreaktivität von CD4+-T-Zellen: Diese zeigten eine Einschränkung des T-Zellen-Repertoires bei RA-Patienten, die bei Gesunden erst im Senium anzutreffen sind. Die mechanistische Ursache dieser Veränderungen ist eine geringgradig vermehrte, über Jahre kumulierende homöostatische proliferative Aktivität, die sich unter anderem in einer durchschnittlichen Verkürzung der lymphozytären Telomerlängen um etwa 50 Basenpaare zeigt, entsprechend etwa einer 10-jährigen Voralterung [1].

Ursache der homöostatischen Proliferation bei RA nicht endgültig geklärt

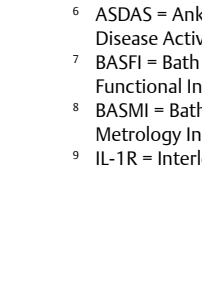
Die konkrete Ursache der vermehrten homöostatischen Proliferation bei RA ist nicht endgültig geklärt. Ein vermehrter „Verbrauch“ von Lymphozyten durch einen apoptotischen oder aktivierungsinduzierten Zelltod im Rahmen des langanhaltenden chronischen Autoimmunprozesses ist eine wahrscheinliche Ursache und erfordert zur Aufrechterhaltung eines reaktionsfähigen T-Zell-Kompartimentes eine gesteigerte Erhaltungsproliferation naiver Zellen und Effektor-Memory-T-Zellen. Die für die RA charakteristische Überexpression des Tumornekrosefaktors (TNF) – in seiner löslichen und membranständigen Form – ist ein Aspekt, der die homöostatische Proliferation von T-Zellen antreiben und fehlsteuern kann.

Neogenese naiver T-Zellen im Thymus bei RA eingeschränkt

Klare Hinweise gibt es jedoch auch dafür, dass die Neogenese naiver T-Zellen im Thymus, sogenannter „recent thymic emigrants“ (RTEs), bei RA-Patienten eingeschränkt ist. Nachweisbar ist dies anhand einer geringeren Frequenz CD31 positiver naiver T-Zellen, die durch den Nachweis von „T cell receptor excision circles“ (TRECs) als RTEs gekennzeichnet sind. Mit dem bei RA nachweisbaren Mangel an RTEs und naiven Zellen geht auch ein gleichzeitiger Anstieg von Effektor-

Mehr als 10 Jahre Biologika bei axialer Spondyloarthritis

Wie weit sind wir jetzt und was kommt danach?



J. Braun

Der neue Terminus axiale Spondyloarthritis (axSpA) schließt die klassische ankylosierende Spondylitis (AS) und die nicht röntgenologische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA) ein. Die Definition erfolgte 2009 über die ASAS[1]-Klassifikationskriterien für die axSpA, bei denen neben chronischem Rückenschmerz und dem Nachweis von HLA[2] B27 das mitttels Magnetresonanztomografie nachgewiesene Knochenmarködem der Sakroiliakalgelenke eine wichtige Rolle spielt. Zum Teil können die Kriterien ebenfalls für die Diagnosestellung verwendet werden. Hierdurch werden auch frühere Formen der axSpA erkannt, berichtet Prof. Jürgen Braun, Herne.

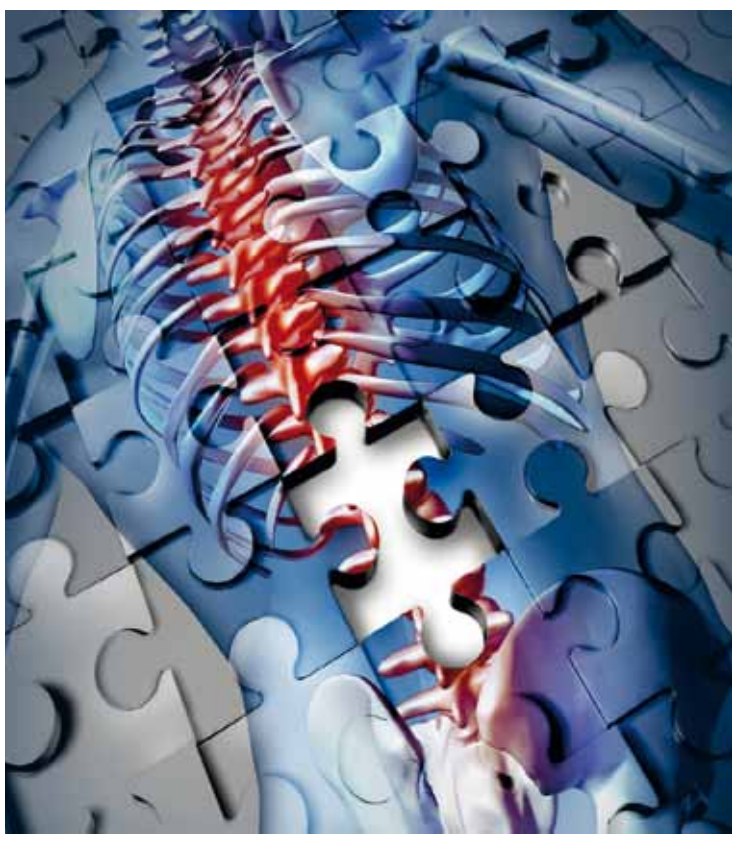
Die 90er Jahre standen unter dem Eindruck der Erfolge von Biologikatherapien bei Patienten mit verschiedenen entzündlichen und malignen Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Psoriasis und Morbus Hodgkin. Nachdem es uns in Berlin gelang, TNFα[3]-mRNA bei Patienten mit AS in entzündeten Sakroiliakalgelenken nachzuweisen [1], und in Gent auffiel, dass sich bei einigen Patienten mit Morbus Crohn unter einer Anti-TNF-Therapie auch die Gelenkentzündungen verbesserten [2], waren die Grundlagen gelegt, TNF-Blocker auch bei Patienten mit axSpA und anderen Formen der SpA einzusetzen.

Datenlage zum Erfolg der Anti-TNF-Therapie

Der erste Bericht über die erfolgreiche Anti-TNF-Therapie von 10 AS-Patienten mit Infliximab erschien anschließend in Boston beim ACR[4] 1999. Die Daten wurden im folgenden Jahr publiziert [3]. Es folgte eine investigatoriniti-

[1] ASAS = Assessment of Spondyloarthritis International Society
[2] HLA = humanes Leukozytenantigen
[3] TNFα = Tumornekrosefaktor alpha
[4] ACR = American College of Rheumatology
[5] BASDAI = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
[6] ASDAS = Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
[7] BASFI = Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index
[8] BASMI = Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
[9] IL-1R = Interleukinrezeptor 1

ierte randomisierte doppelblinde deutsche Multizenterstudie [4]. Diese war die Grundlage für die Zulassung von Infliximab für Patienten mit aktiver AS im Jahre 2003. Inzwischen gibt es diesbezüglich eine sehr breite Datenlage für insgesamt 5 TNF-Blocker: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab. Die publizierten Behandlungsdauern liegen zwischen 6 Wochen und 10 Jahren [5]. Neben der Verbesserung der Krankheitsaktivität (gemessen mit BASDAI[5] und ASDAS[6]) lassen sich positive Einflüsse auf die Funktion (BASFI[7]) und die Mobilität (BASMI[8]) sowie auf den Müdigkeitszustand, die Lebensqualität und die Produktivität nachweisen. Darüber hinaus werden initial erhöhte Werte des C-reaktiven Proteins (CRP) durch die Anti-TNF-Therapie normalisiert. Die mit speziellen für magnetresonanztomografische Wirbelsäulenuntersuchungen entwickelten Scoringmethoden (z. B. ASspiMRI-a) quantifizierbare Entzündung im Achsenskelett wird durch diese Behandlung ebenfalls erheblich reduziert [6]. Trotz dieser erheblichen Entzündungshemmung scheint die Knochenneubildung und damit die Röntgenprogression durch die Anti-TNF-Therapie nicht wesentlich beeinflusst zu werden [7, 8]. Hierzu gibt es allerdings keine prospektiven direkt vergleichenden Studien. Im Gegensatz dazu scheinen nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAR) die Syndesmophytenformation und die



Quelle: iStockphoto

Ankylosierung verlangsamen zu können. Hierbei spielen die Dosierung und die Art der Verabreichung – kontinuierlich oder bei Bedarf – eine Rolle.

Prädiktoren für das Ansprechen auf eine Anti-TNF-Therapie

Das Ausmaß des Ansprechens auf eine Anti-TNF-Therapie lässt sich vorhersagen. Die wesentlichen Prädiktoren sind neben dem CRP und dem Ausmaß der Wirbelsäulenentzündung auch ein höheres Alter, das männliche Geschlecht, eine längere Krankheitsdauer und eine bereits bestehende Ankylosierung [9]. Grundsätzlich beeinflussen auch bereits bestehende Syndesmophyten und Rauchen die Knochenneubildung [10, 11]. Von den untersuchten Biomarkern haben vor allem die Matrix-Metalloproteinase-3 (MMP-3), Sclerostin, Dickkopf-1 und der vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktor (VEGF) Vorhersagekraft für die Knochenneubildung.

Gibt es Unterschiede zwischen AS- und nr-axSpA-Patienten?

Nachdem zuerst und in den ersten Jahren des neuen Jahrtausends insbesondere AS-Patienten mit Anti-TNF-Präparaten behandelt wurden, standen in den letzten Jahren auch Studien mit Patienten mit nr-axSpA im Vordergrund. Diese Patientengruppe zeichnet sich gegenüber den AS-Patienten neben einer kürzeren Krankheitsdauer durch einen höheren Anteil an Frauen, etwas niedrigere CRP-Werte, etwas weniger Wirbelsäulenentzündungen und wenige Röntgenveränderungen aus. Die gefühlte Entzündungsaktivität und Schmerzen unterscheiden Patienten mit nr-axSpA gegenüber solchen mit etablierter AS jedoch kaum [12]. In der ersten direkt vergleichenden Studie sprachen Patienten mit AS und nr-axSpA ähnlich gut auf eine Anti-TNF-Therapie an [13]. Inzwischen gibt es bereits mehrere Updates von international verbreiteten und etablierten Empfehlungen für das Management [14] und speziell für die Anti-TNF-Therapie von Patienten mit AS beziehungsweise axSpA [15].

Viele Studien mit TNF-Blockern derzeit noch nicht abgeschlossen

Zum jetzigen Zeitpunkt sind keine anderen Biologika für die Behandlung von Patienten mit aktiver AS zugelassen. Im letzten Jahr erhielt Adalimumab ebenfalls eine Zulassung für Patienten mit nr-axSpA – allerdings nur bei erhöhtem CRP. Studien mit anderen TNF-Blockern sind derzeit noch nicht abgeschlossen. In die Studie mit noch nicht zugelassenem Certolizumab wurden von Beginn an beide axSpA-Subgruppen berücksichtigt. Hierbei zeigte sich erneut, dass sich die Ansprechraten in den beiden Gruppen nicht wesentlich unterscheiden. Die Erkenntnis, dass bei der Indikationsstellung für eine Anti-TNF-Therapie der Entzündungsnachweis mit CRP und/oder MRT die größte Bedeutung hat, verfestigt sich zunehmend. In diesem Zusammenhang wurde bereits auf den begrenzten Wert des BASDAI hingewiesen [16].

Kleine Biologika-Studien der letzten Jahre belegen keine Wirksamkeit

In den letzten Jahren wurden kleine, meist offene, jedoch auch kontrollierte Studien zu anderen Biologika durchgeführt. Unter anderem wurden IL-1R[9]-Antagonisten (Anakinra), T-Zell-Kostimulationsblocker (Abatacept), Anti-B-Zell-Medikamente (Rituximab) und IL-6R-Antagonisten (Tocilizumab, Sarilumab) eingesetzt. Insgesamt konnte in diesen Studien keine Wirksamkeit von einem der Präparate nachgewiesen werden. Einige anti-TNF naive Patienten schienen jedoch von einer B-Zell depletierenden Therapie – auch bei erneuter Exposition – zu profitieren. Studien mit

nur Voralterung?

Memory-T-Zellen mit einem pathologischen Phänotyp einher [2].
Wir untersuchten die Funktion des Thymus bei Gesunden und bei Patienten mit RA anhand der nachweisbaren Frequenz von RTEs in Abhängigkeit von der Verfügbarkeit hämatopoetischer Präthymozyten, den Vorläuferzellen der Lymphozyten. Die Ergebnisse zeigen, dass mit steigendem Lebensalter die Frequenz von präthymischen Stammzellen und von RTEs bei Gesunden und bei RA-Patienten linear abnimmt. Darüber hinaus zeigte sich jedoch auch, dass die verminderte thymische Neogenese von RTEs bei RA keinen Mangel an Präthymozyten als Ursache besitzt, sondern dass die Frequenz dieser präthymischen Stammzellen sogar signifikant höher ist als bei gesunden Kontrollen [3].

Latente CMV-Infektion – ein intensiv untersuchter Einflussfaktor

Ein in der Alterungsforschung bereits seit Langem intensiv untersuchter Einflussfaktor ist eine latente Infektion mit dem Zytomegalie-Virus (CMV), die aufgrund der mit ihr assoziierten entzündlichen, auch als „Inflammaging“ bezeichneten immunologischen Konsequenzen heute nicht mehr eindeutig als klinisch vernachlässigbar betrachtet wird. In den Fokus der rheumatologischen Forschung geriet die CMV-Infektion aufgrund ihrer Assoziation mit dem Auftreten phänotypisch pathologischer, weil CD28 negativer CD4-T-Zellen, die auch ein Kennzeichen des T-Zell-Kompartiments von RA-Patienten sind. Wir konnten in einer umfangreichen klinischen Studie zeigen, dass der Verlauf der Gelenkdestruktion bei serologisch für eine CMV-Infektion positiven RA-Patienten signifikant schwerer ist [4]. Zudem wurden zwischenzeitlich ähnliche Erkenntnisse in einer anderen Studie beobachtet und publiziert [5].
Das Wechselspiel zwischen Immunseneszenz und Autoimmunität bei RA kann sicherlich zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht abschließend eingeschätzt werden. Allerdings kann eine gegenseitige Beeinflussung der beiden Prozesse bei RA-Patienten als gesichert gelten.

Prof. Dr. Ulf Wagner, Sektion Rheumatologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR

Literatur

1 Hohensinner PJ, Goronzy JJ, Weyand CM. Aging Dis 2011; 2: 524–537
2 Ponchel F, Morgan AW, Bingham SJ et al. Blood 2002; 100: 4550–4556
3 Wagner U, Schatz A, Baerwald C et al. Arthritis and rheumatism [in press]
4 Pierer M, Rothe K, Quandt D et al. Arthritis Rheum 2012; 64: 1740–1749
5 Davis JM 3rd, Knutson KL, Skinner JA et al. Arthritis Res Ther 2012; 14: R24

Donnerstag, 19. September 2013

Die Biologie des Alterns, Immunoseneszenz und die Auswirkung für die Klinik
15:00–16:30 Uhr, Saal 3.6 Alban Berg
(16:00–16:30 Uhr: Thymusfunktion, T-Zell-Autoreaktivität und latente CMV-Infektion bei RA – alles nur Voralterung?)

Ustekinumab (anti-IL-12/-IL-23, offene Pilotstudie) und Sekukinumab (anti-IL-17a; kontrollierte randomisierte Multizenterstudie) laufen derzeit noch. Die Pilotstudie mit Sekukinumab zeigte eine positive Tendenz [17]. Eine andere vielversprechende Substanz ist der Januskinase-Inhibitor Tofacitinib, der in den USA für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis zugelassen wurde. Hierzu liegen für die SpA bislang jedoch noch keine Daten vor.

Worauf liegt derzeit der Fokus in der Forschung?

In der Forschung besteht derzeit immer noch großes Interesse daran zu klären, wie Entzündungsvorgänge und die Knochenneubildung im Detail zusammenhängen und wie man diese am besten beeinflussen kann. Am interessantesten ist nach wie vor die Frage, ob TNF-Blocker und nichtsteroidale Antirheumatika in Kombination besser wirken – in welcher Dosis und ob kontinuierlich. Zudem ist die Beantwortung der Frage wichtig, ob es möglich ist, die in der MRT sichtbare „fettige Degeneration“ zu beeinflussen und wie lange die TNF-Blocker-Therapie in welcher Dosis bei den jeweiligen Krankheitsmanifestationen optimal durchgeführt werden sollte. Schlussendlich besteht immer noch die Hoffnung, bei einer möglichst frühzeitigen Anti-TNF-Therapie das Auftreten von strukturellen Veränderungen verhindern zu können.

Prof. Dr. Jürgen Braun, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne

Literatur beim Verfasser.

Mittwoch, 18. September 2013

20 years of Biologicals: What did we achieve, where will we be in 20 years?
17:00–18:00 Uhr, Saal 3.7 Arnold Schönberg
(17:40–18:00 Uhr: ...in ankylosing spondylitis)

Neue orale Antikoagulanzien

Was der Rheumatologe wissen sollte

H. Riess

Die 3 zugelassenen neuen, direkten oralen Antikoagulanzien (Abb. 1, Tab. 1) erobern sich einen festen Platz in der täglichen Praxis: Sie hemmen direkt Thrombin (Faktor IIa) oder den Faktor Xa (F Xa) [1] – sowohl frei im Plasma als auch im Thrombus (Tab. 2). Darüber hinaus vermeiden sie die subkutane Applikationsnotwendigkeit der die Antithrombinwirkung verstärkenden parenteralen Antikoagulanzien beziehungsweise die schlechte Steuerbarkeit der Vitamin-K-Antagonisten mit interindividuell sehr unterschiedlicher Pharmakokinetik und vielfältigen Interaktionsmöglichkeiten, berichtet Prof. Hanno Riess, Berlin.

Perioperative Thromboembolieprophylaxe

Für Dabigatran wurde zur Primärprophylaxe bei elektiver Knie- oder Hüftgelenksersatzoperation eine mit dem niedermolekularen Heparin (NMH; Enoxaparin 1 × 40 mg tgl.) vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit zweier fixer oraler Dosierungen (220 bzw. 150 mg tgl.) ohne Körpergewichtsanpassung nachgewiesen (Tab. 1). Dabei soll die erste Gabe innerhalb von 1–4 Stunden nach Operationsende reduziert (110 bzw. 75 mg) verabreicht werden. Für Rivaroxaban wurde die überlegene Wirksamkeit und vergleichbare Sicherheit gegenüber perioperativ appliziertem NMH (Enoxaparin 1 × 40 bzw. 2 × 30 mg tgl.) nachgewiesen. Rivaroxaban wird mit 10 mg täglich beginnend 6–10 Stunden postoperativ dosiert. Für Apixaban findet sich eine überlegene Wirksamkeit (2,5 mg 2 × tgl. 12–24 Stunden postoperativ beginnend) gegenüber NMH (Enoxaparin 1 × 40 mg tgl.) bei vergleichbarem Blutungsrisiko.

Behandlung der akuten venösen Thromboembolie

Die Zulassung von Rivaroxaban zur Initialbehandlung und Sekundärprophylaxe beruht auf 2 großen Studien mit jeweils mehr als 3500 Patienten mit akuter symptomatischer tiefer Venenthrombose beziehungsweise Lungenembolie. Dabei zeigt die initiale Gabe von 2 × 15 mg Rivaroxaban über 3 Wochen, gefolgt von 20 mg täglich, eine vergleichbare Wirksamkeit und in einer Studie eine überlegene Sicherheit im Vergleich zur Initialtherapie mit NMH und überlappenden Vitamin-K-Antagonsiten (Ziel-INR 2,5; Tab. 1). Für Dabigatran sind nach der Initialtherapie mit NMH oder Fondaparinux 2 Phase-III-Studien mit 2-maliger Gabe von 150 mg Dabigatran täglich im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonsiten zur sekundären Prävention venöser Thromboembolien bei jeweils mehr als 2500 Patienten mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie als vergleichbar wirksam

Tab. 1 Zulassungsstatus (fett gedruckt; 05/2013) sowie Dosierungen und summarische Ergebnisse der relevanten klinischen Studien (kursiv und nicht fett gedruckt bei fehlender Zulassung).

	Elektive Hüft-/Knie-TEP (Prophylaxe) vgl. mit NMH	Akute VTE (Therapie) vgl. mit VKA	VTE-Extens (Therapie) vgl. mit Pla	Vorhofflimmern (Therapie) vgl. mit VKA
Dabigatran	**W:↔, B: ↔ 1 x 150 (75) mg/Tag W:↔, B:↔ 1 x 220 (110) mg/Tag**	W:↔, B: ↓ *2 x 150 mg/Tag*	W: ↑, B: ↑ *2 x 150 mg/Tag*	**W: ↑, B:↔ 2 x 150 mg/Tag W:↔, B: ↓ 2 x 110 mg/Tag**
Rivaroxaban	**W: ↑, B: ↔ 1 x 10 mg/Tag**	**W:↔, B:↔(↓) 2 x 15 mg/Tag (21) →1 x 20 mg/Tag**	W: ↑, B: ↑ *1 x 20 mg/Tag*	**W: ↑, B:↔ 1 x 20 mg/Tag**
Apixaban	**W: ↑, B ↔ 2 x 2,5 mg/Tag**	W:↔, B:↔ *2 x 5 mg/Tag (7) →2 x 10 mg/Tag*	W: ↑, B: ↑ *2 x 5 mg/Tag* W: ↑, B:↔ *2 x 5 mg/Tag*	**W: ↑, B: ↓ 2 x 5 mg/Tag**

(TEP = Totalendoprothese, NMH = niedermolekulares Heparin, VTE = venöse Thromboembolie, VKA = Vitamin-K-Antagonisten, Pla = Placebo, W = Wirksamkeit, B = Blutungen)

Tab. 2 Synopsis der pharmakologischen Charakteristika neuer, direkter oraler Antikoagulanzien.

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Wirkmechanismus	selektive direkte, reversible FIIa-Hemmung	selektive direkte, reversible FXa-Hemmung	selektive direkte, reversible FXa-Hemmung
Prodrug	Dabigatranetexilat	nein	nein
orale Bioverfügbarkeit	~6 %	>80 %	~50 %
t(max)	0,5–2 Stunden	2–4 Stunden	1–3 Stunden
Plasmaproteinbindung	34–35 %	92–95 %	~87 %
renale Elimination	~85%	~33 %	~50 %
Halbwertszeit	12–17 Stunden	5–13 Stunden	8–15 Stunden
Metabolismus (Leber)	gering	66 %	25 %
P-gp-Substrat	ja	ja	ja
CYP3A4-Substrat	nein	ja	ja

(P-gp = P-Glykoprotein, CYP3A4 = Cytochrom P450 3A4)

Tab. 3 Direkte orale Antikoagulanzien und Vorhofflimmern [1].

Antikoagulanzien	Primärer Endpunkt*	Größere Blutung*	Tödliche Blutung*	Zerebrale Blutung*
Dabigatran 2 × 150	1,11	3,11	0,23	0,30
Dabigatran 2 × 110	1,53	2,71	0,19	0,23
Warfarin	1,69	3,36	0,33	0,74
Rivaroxaban	2,1	3,6	0,2	0,5
Warfarin	2,4	3,4	0,5	0,7
Apixaban	1,27	2,13	n. a.	0,33
Warfarin	1,6	3,09	n. a.	0,80
Apixaban	1,6	1,4	0,1	0,4
ASS	3,7	1,2	0,2	0,4

*(*Ereignisrate: %/Jahr, ASS = Azetylsalizylsäure)*

Forum der Industrie

Rheuma: frühe Diagnose für Therapie entscheidend

Entzündlich-rheumatische Erkrankungen sind eine Gruppe von Krankheiten entzündlicher Genese, die unter anderem die Gelenke und die Wirbelsäule befallen können. Bei einem Satellitensymposium im Rahmen des diesjährigen Kongresses der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) diskutierten 3 Experten die Facetten des modernen Rheuma-Managements.

Ankylosierende Spondylitis: Hauptsymptom entzündlicher Rückenschmerz

Das Hauptsymptom und wichtiger diagnostischer Hinweis der ankylosierenden Spondylitis ist der entzündliche Rückenschmerz. In diesem Zusammenhang erläuterte Dr. med. Xenofon Baraliakos, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Ruhr-Universität Bochum, Herne: „Rückenschmerzen werden zum einen in entzündlich-rheumatische Schmerzen und zum anderen in die große Gruppe der mechanischen Schmerzen differenziert. Das Problem hierbei ist, dass die klinische Untersuchung bedauerlicherweise in frühen Phasen zwischen diesen beiden Arten nicht gut differenzieren kann. Daher brauchen wir neue Verfahren, um Patienten früh zu identifizieren und der entsprechenden Therapie zuführen zu können." Diagnostisch und auch prognostisch sei hier die Kernspintomografie für die frühe Phase bei Patienten mit Rückenschmerzen sehr wichtig. Zudem liefere der genetische Marker HLA-B27 einen zusätzlichen Baustein für die Diagnosestellung. Zur Behandlung der ankylosierenden Spondylitis stehen NSAR[1] und TNF[2]-Blocker zur Verfügung, so Baraliakos weiter. NSAR seien die Basis der Behandlung und werden zunächst in hohen Dosen eingesetzt. Darüber hinaus wirken TNF-Blocker recht gut und recht schnell. Unter anderem bessern sich hierdurch nächtliche Rückenschmerzen.

Rheumatoide Arthritis: Remission als Therapieziel

Die rheumatoide Arthritis kann über mehrere Monate oder Jahre verlaufen. „Patienten, die zwischen dem 3. und 12. Monat diagnostiziert werden, haben bereits zur Baseline einen deutlich fortgeschrittenen destruierenden Verlauf", erläutert Dr. med. Peer M. Aries, Rheumatologie im Struensee-Haus, Hamburg-Altona. Neben Prognosefaktoren und Biomarkern sei daher ebenfalls die frühe Diagnose für die Therapie entscheidend. Als heute mögliches Therapieziel unterstrich Aries die Remission und führte weiter aus: „Die Erstlinientherapie sollte Methotrexat umfassen." Für Patienten mit ungünstiger Prognose stehen darüber hinaus eine Vielzahl von Biologikatherapien zur Verfügung. Dabei könnten die Patienten direkt nach 3 Monaten auf ein Biologikum eingestellt werden. Hierfür kommen unter anderem die beiden TNF-α-Blocker Infliximab (REMICADE®) und Golimumab (Simponi®) infrage, die in wichtigen rheumatologischen Anwendungsgebieten eine effektive Behandlung ermöglichen.

Entzündungsschmerzen effektiv bekämpfen

Zudem erläuterte Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner, Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie der Justus-Liebig

[1] NSAR = nichtsteroidale Antirheumatika
[2] TNF = Tumornekrosefaktor

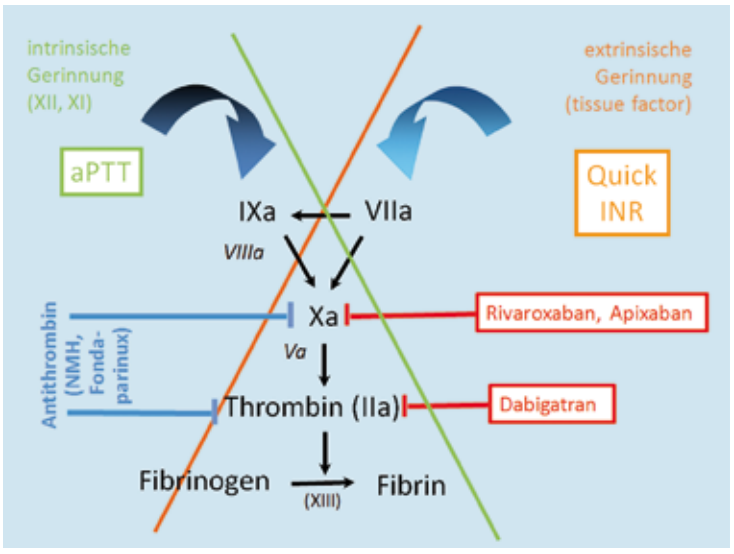


Abb. 1 **Direkte orale Antikoagulanzien.**

(aPTT = aktivierte partielle Thromboplastinzeit, NMH = niedermolekulares Heparin, INR = International Normalized Ratio) Quelle: Prof. Hanno Riess, Berlin

und sicherer publiziert. Kürzlich wurden die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studien mit Apixaban mit 2×10 mg täglich über 7 Tage, gefolgt von 2×5mg täglich bei Patienten mit tiefer Venenthrombose oder Lungenembolie vorgestellt: Diese belegen eine vergleichbare Wirksamkeit und Sicherheit im Vergleich zur Standardtherapie.

Vorhofflimmern: primäre und sekundäre Thromboembolieprophylaxe

Drei große Studien mit 12 000–18 000 Patienten belegen bei Patienten mit nicht valvulärem Vorhofflimmern ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil für die 3 direkten oralen Antikoagulanzien im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten (Ziel INR 2–3). Beeindruckend ist dabei insbesondere die deutliche Reduktion von intrazerebralen Blutungsereignissen bei vergleichbarer bis überlegener Wirksamkeit (Tab. 3). Bei Patienten (mittlerer CHADS2-Score: 2), die keinen Vitamin-K-Antagonsiten bekommen sollten oder wollten, zeigte sich unter Apixaban (2×5 mg tgl.) im Vergleich zu Azetylsalizylsäure (81–324 mg tgl.) bei vergleichbarer Sicherheit eine überlegene Reduktion thromboembolischer Ereignisse.

Direkte orale Antikoagulanzien erweitern therapeutisches Spektrum

Die Einführung der direkten oralen Antikoagulanzien mit indikationsspezifischer Dosierung, fehlendem Labormonitoring und geringem Interaktionsrisiko erweitert das therapeutische Spektrum und optimiert bei Vorhofflimmern das Nutzen-Risiko-Verhältnis. Spezifische Antidots sind in der klinischen Prüfung. Nach akutem Koronarsyndrom zeigen erste Daten die Wirksamkeit und Sicherheit niedriger Dosierungen von Rivaroxaban. Periinterventionell ergibt sich aufgrund der guten Steuerbarkeit ein vereinfachtes und sicheres Vorgehen. Kritische Punkte betreffen unter anderem die Aufklärung bezüglich der notwendigen Therapietreue bei drohendem Wirksamkeitsverlust bei wiederholt vergessener Tabletteneinnahme, die mögliche Kumulation bei schwerer Nieren- und/oder Leberinsuffizienz sowie die fehlende Vertrautheit mit der Pharmakokinetik, konsekutiv veränderten Routinegerinnungstests und dem Blutungsmanagement.

Prof. Hanno Riess, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin

Literatur

1 Steiner T, Riess H et al. Neue direkte Orale Antikoagulanzien: Was im Notfall zu beachten ist. Dtsch Arztebl 2012; 109: A-1928/B-1570/C-1542

Freitag, 20. September 2013

Innere Medizin für Rheumatologen: Was der Rheumatologe wissen sollte über...
15:00–16:30 Uhr, Saal 2.0 Musensaal
(16:00–16:30 Uhr: Neue orale Antikoagulanzien: Indikatoren, Stellenwerte und bisherige Erfahrungen)

Universität Gießen, Abteilung für Rheumatologie und klinische Immunologie, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, die verschiedenen Möglichkeiten, um Entzündungsschmerzen zu bekämpfen. Neben der physikalischen Therapie, der topischen Therapie, einer reinen Analgetikagabe sowie einer Opioid- und Steroidgabe komme auch eine Behandlung mit NSAR/Coxiben infrage. Für Letztere stehe hierbei eine große Auswahl an Präparaten zur Verfügung, die effektiv – unter Beachtung der Nebenwirkungen – Entzündungsvorgänge hemmen können.

Simone Müller, Stuttgart

Quelle: nach der Veranstaltung „Facetten des modernen Rheuma-Managements“ im Rahmen des 119. Kongresses der DGIM, 08. April 2013, Wiesbaden; Veranstalter: MSD SHARP & DOHME GMBH, Haar

Blutstammzelltransplantation bei systemischer Sklerose

Wie ist der Stand der Dinge?

N. Blank

Die systemische Sklerose ist eine rheumatologische Erkrankung und wird zu den Kollagenosen gezählt. Registerdaten des Deutschen Netzwerkes für systemische Sklerose (DNSS) und der EUSTAR[1]-Studiengruppe zeigen, dass die Erkrankung in 3 Untergruppen unterteilt werden kann, berichtet PD Norbert Blank, Heidelberg. Hierunter fallen die limitierte kutane Sklerose mit dem Nachweis von Antikörpern gegen Zentromere (CREST), die diffuse systemische Sklerose mit dem Nachweis von Antikörpern gegen Scl-70 (PSS) und eine Überlappung mit Mischkollagenosen mit Antikörpern gegen Ribonukleoproteine (RNP) und andere Antigene.

Abb. 1 Hände bei systemischer Sklerose mit Kontrakturen der Finger, Hautsklerose und digitalen Ulzera.

Quelle: PD Dr. Norbert Blank, Heidelberg

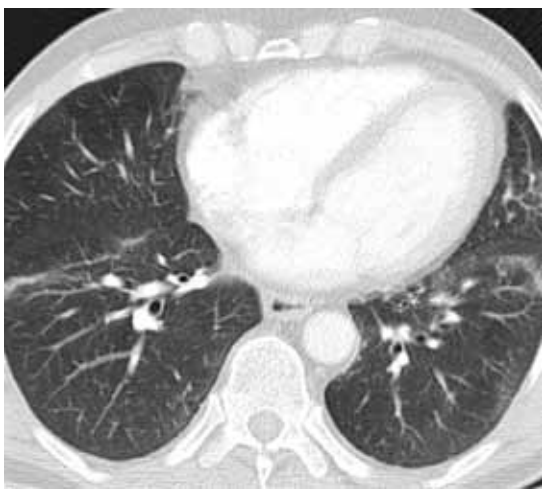


Abb. 2 CT-Thorax bei systemischer Sklerose mit Milchglasinfiltraten bei Alveolitis und beginnender Lungenfibrose.

Quelle: PD Dr. Norbert Blank, Heidelberg

Bei allen 3 Unterformen sind bereits zu Beginn oder im Krankheitsverlauf die inneren Organe beteiligt. Insgesamt sind Frauen von dieser Erkrankung deutlich häufiger betroffen als Männer. Die systemische Sklerose beginnt häufig mit Durchblutungsstörungen der Finger (Raynaud-Symptomatik) und diffusen Fingerschwellungen. Im Verlauf nehmen die Hautsklerose und die Beteiligung der inneren Organe häufig zu. Insbesondere die Beteiligung der Lunge mit Lungenfibrose und Lungenhochdruck sowie des Herzens, des Magen-Darm-Traktes und der Nieren sind mit einer ungünstigen Prognose assoziiert.

Bislang gibt es keine wirksame antifibrotische Therapie

Eine wirksame antifibrotische Therapie konnte bisher nicht gefunden werden. Immunsuppressive Medikamente wie Methotrexat, Mycophenolsäure und Cyclophosphamid waren in Studien moderat wirksam. Bei vielen Patienten wurde jedoch lediglich eine Verlangsamung der Krankheitsprogression erreicht. Zu den Risikofaktoren für einen ungünstigen Verlauf gehören das männliche Geschlecht, ein Krankheitsbeginn in höherem Lebensalter, eine rasche Progression der Hautsklerose, eine Organbeteiligung, erhöhte Werte für das C-reaktive Protein (CRP), erhöhte Muskelenzyme (Kreatinkinase), Biomarker für eine Herzbeteiligung (Troponin-T, NT-pro-BNP[2]), eine deutliche Einschränkung des Gasaustauschs der Lunge (TLCO-SB[3]) und ein zurückliegender oder noch aktiver Nikotinabusus.

Wie ist der technische Ablauf einer Blutstammzelltransplantation?

Bei der autologen Blutstammzelltransplantation wird zunächst eine Chemotherapie mit Cyclophosphamid und einer anschließenden Gabe von Wachstumsfaktoren (G-CSF) durchgeführt, um Blutstammzellen zu mobilisieren. Etwa 10–12 Tage nach Beginn der Mobilisation können Blutstammzellen des Knochenmarks nun auch im peripheren Blut nachgewiesen und durch eine Leukapherese gesammelt werden. In einem zweiten Schritt wird eine Hochdosischemotherapie mit Cyclophosphamid und Anti-Thymozyten-Immunglobulin gegeben. Hierbei werden Effektor- und Gedächtniszellen des Immunsystems ausgeschaltet und nach Rückgabe der eigenen Blutstammzellen ein Erneuerungsprozess des Immunsystems gestartet. Durch diesen Erneuerungsprozess können Kollagenosen und andere Autoimmunerkrankungen unterdrückt und ein Erholungsprozess eingeleitet werden. Eine medikamentöse Prophylaxe von bakteriellen, viralen und mykotischen Infektionen muss anschließend über mindestens 6 Monate durchgeführt werden.

Stammzelltransplantation verbessert Hautsklerose und Organbeteiligung

Nach den bisherigen Erfahrungen in europäischen und US-amerikanischen Transplantationszentren verbessern sich bei 70–80% aller Patienten die Hautsklerose und die Organbeteiligung nach einer Blutstammzelltransplantation deutlich. Allerdings ist dieses Vorgehen auch mit körperlichen Belastungen und Risiken für schwere Infektionen assoziiert. Eine Analyse der ASTIS[4]-Studie zeigt, dass Raucher offensichtlich nicht von einer Transplantation profitieren. Bei Patienten mit bereits fortgeschrittenen Funktionseinschränkungen sollte eine Blutstammzelltransplantation nicht mehr angewendet werden, da das Mortalitätsrisiko bei diesen Patienten deutlich erhöht ist. Daher sollten Patienten mit einer systemischen Sklerose und anderen Kollagenosen an spezialisierten Zentren mit einem interdisziplinären Team und langjährigen Transplantionserfahrungen behandelt werden.

Weitere Optimierung der Blutstammzelltransplantation in Sicht

In den kommenden Jahren wird die Blutstammzelltransplantation weiter optimiert werden. Bei der Transplantation von Blutstammzellen können die Teilschritte zur Stammzellmobilisation, Stammzellpräparation (+/- CD34-Anreicherung?) und die Bedingungen der Hochdosischemotherapie (Cyclophosphamid? Melphalan? +/- ATG?) optimiert werden. Es müssen diejenigen Patienten identifiziert werden, die nur wenig oder überhaupt nicht von der Transplantation profitieren. Für diese Patienten müssen alternative Strategien entwickelt werden. Möglicherweise können die immunmodulierenden Effekte von mesenchymalen Stammzellen (MSC) die Effektorzellen des Immunsystems hemmen und gleichzeitig Vorläuferzellen für eine Reparatur des geschädigten Gewebes an der Haut und den inneren Organen generieren. Es ist zu hoffen, dass dieses Verfahren auch bei multimorbiden Patienten mit fortgeschrittenen Funktionsstörungen der Organe angewendet werden kann, da eine Chemotherapie für die Transplantation von MSC nicht notwendig ist.

PD Dr. Norbert Blank, Hämatologie, Onkologie und Rheumatologie, Medizinische Klinik 5, Universitätsklinikum Heidelberg

Freitag, 20. September 2013

Zelltherapie: Stand der Dinge und therapeutische Möglichkeiten
16:45–18:15 Uhr, Saal 3.3 Gustav Mahler III
(17:30–17:50 Uhr: Autologe Stammzelltransplantation bei der systemischen Sklerose: Stand der Dinge und eigene Erfahrung)

1 EUSTAR = Europäisches Sklerodermienetzwerk
2 NT-pro-BNP = N-terminal pro-brain natriuretic peptide
3 TLCO-SB = Kohlenmonoxid-Transferfaktor, single breath
4 ASTIS = Autologous Stem Cell Transplantation International Scleroderma trial

Forum der Industrie

Systemische Sklerose: digitale Ulzera gezielt und frühzeitig angehen

Die große Herausforderung bei der systemischen Sklerose (SSc) ist es, sie als Systemerkrankung zu begreifen, die Pathomechanismen aufzuklären und den Komplikationen gezielt und frühzeitig – wenn möglich präventiv – zu begegnen. Die digitalen Ulzera stellen dabei ein besonderes Problem dar. Denn die schmerzhaften und schlecht heilenden Geschwüre an Fingern und Zehen beeinträchtigen die Patienten enorm in ihrem Alltag sowie in ihrer Lebensqualität und verursachen durch Arbeitsausfälle erhebliche volkswirtschaftliche Kosten. Eine frühzeitige Diagnose und eine konsequente Therapie sind daher unabdingbar. Zur Vermeidung neuer digitaler Ulzera ist als einzige medikamentöse Therapieoption der duale orale Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan (Tracleer®) zugelassen.

Augenmerk gezielt auf Prädiktoren für die Entstehung digitaler Ulzera richten

Die Ursache der Ulzera sind Gewebedefekte durch Ischämien, Entzündungen, Traumen und Kalzinosen. Persistieren die Geschwüre, drohen Infektionen, Hospitalisierung, Gangrän und Amputationen, darüber hinaus psychische Belastungen wie Ängste und Depressionen [1, 2]. Um diese schwerwiegenden Folgen zu vermeiden, sollte das Augenmerk gezielt auf Prädiktoren für die Entstehung digitaler Ulzera gerichtet werden. Dazu zählen das Raynaud-Syndrom, ödematöse Finger, ein positiver antinukleärer Antikörper (ANA)-Befund sowie Auffälligkeiten in der Kapillarmikroskopie [3]. Ein besonders hohes Risiko, erneut Fingergeschwüre zu entwickeln, tragen Patienten, die bereits in der Vergangenheit diese Krankheitskomplikation entwickelt haben. Prognostizieren lässt sich das Auftreten neuer Fingergeschwüre mittels des Capillaroscopic Skin Ulcer Risc Index (CSURI).

Signifikante Reduktion neu auftretender digitaler Ulzera

Das wichtigste Behandlungsziel neben der Abheilung aktiver Ulzera ist die Prävention erneuter Ulzerationen. Als einzige zugelassene medikamentöse Therapie zur Verringerung des Auftretens neuer digitaler Ulzera steht der duale orale Endothelin-Rezeptor-Antagonist Bosentan (Tracleer®) zur Verfügung. In den Zulassungsstudien RAPIDS[1]-1 und RAPIDS-2 konnte eine signifikante Reduktion des Auftretens neuer digitaler Ulzera um 48% innerhalb von 16 Wochen und um 30% über 24 Wochen gezeigt werden [4, 5, 6]. Die Behandlung mit Bosentan entspricht den Empfehlungen der nationalen und internationalen Leitlinien und sollte nach Expertenmeinung als Dauertherapie erfolgen, um den Patienten optimal vor erneuten Ulzera zu schützen.

Video: Alltagserfahrungen einer Patientin mit digitalen Ulzerationen

Aus Patientensicht und ohne viele Worte auskommend, zeigt der Film reale Situationen und verschont den Zuschauer nicht vor dem „wahren Gesicht" der Erkrankung.

Literatur

1 Bérezné A et al. Arthritis Care & Research 2011; 63: 277–285
2 Guillevin L et al. Poster presented at The European League Against Rheumatism (EULAR) 2011 Annual Congress; May 2011
3 Avouac J et al. Ann Rheum Dis 2011; 70: 476–481
4 Matucci-Cerinic M et al. Ann Rheum Dis 2011; 70: 32–38
5 Korn JH et al. Arthritis Rheum 2004; 50: 3985–3993(RAPIDS-1)
6 Seibold JR et al. ACR San Diego 2005 (RAPIDS-2)

Quelle: nach Informationen der Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Freiburg i. Br.

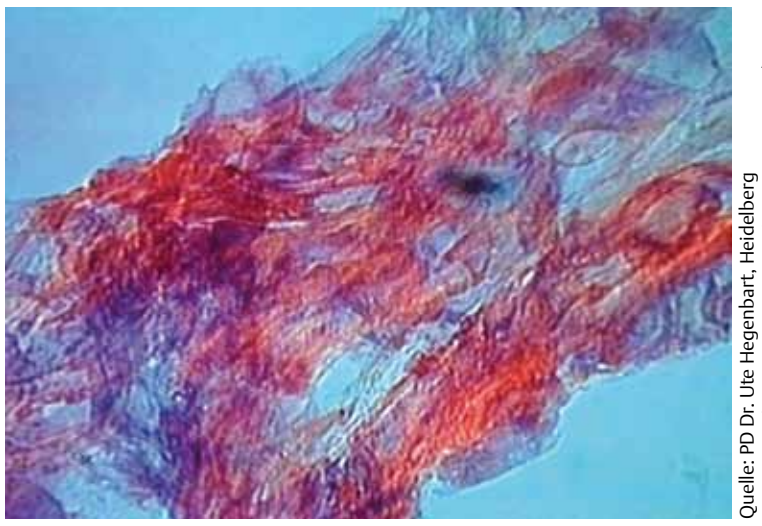
1 RAPIDS = Rheumatoid Arthritis: PreventIon of structural Damage

Stolpersteine bei systemischen Amyloidosen

Verschiedene Konstellationen geben Anlass zur besonderen Aufmerksamkeit

U. Hegenbart

Systemische Amyloidosen sind seltene Erkrankungen, bei denen sich fehlgefaltete Proteine, die im Blut zirkulieren, in verschiedenen Geweben des Körpers ablagern. Ursächlich sind verschiedene Erkrankungen, deren Unterscheidung essenziell ist, um den Patienten erfolgreich behandeln zu können. Es wird nach der Art und der Herkunft des pathologisch veränderten Proteins differenziert und zwischen erblichen und nicht erblichen Formen unterschieden (Tab. 1). Die häufigste Form der systemischen Amyloidosen ist die Immunglobulin-Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose), die in Deutschland nur bei etwa 800 Patienten pro Jahr neu diagnostiziert wird. Andere Formen wie die Amyloid-A-Amyloidose (AA-Amyloidose), die in der Rheumatologie die häufigste Amyloidose ist, kommen wesentlich seltener vor. Eine sichere Differenzierung zwischen AL-, AA- und anderen Amyloidoseformen ist essenziell, damit die Patienten nicht falsch behandelt werden [1], berichtet PD Ute Hegenbart, Heidelberg.



Quelle: PD Dr. Ute Hegenbart, Heidelberg

Abb. 1 **Positive Kongorotfärbung in einem Fettgewebeaspirat.**

PD Dr. Ute Hegenbart, Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Amyloidose-Zentrum, Heidelberg

Literatur

1 Merlini G, Seldin DC, Gertz MA. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options. J Clin Oncol 2011; 29: 1924–1933

2 Sipe JD, Benson MD, Buxbaum JN et al. Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid 2012; 19: 167–170

3 Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2013 update on diagnosis, prognosis, and treatment. Am J Hematol 2013; 88: 416–425

Donnerstag, 19. September 2013

Amyloidosen
15:00–16:30 Uhr, Saal 3.1 Gustav Mahler I
(16:00–16:20 Uhr: Stolpersteine bei Amyloidose)

Eine Amyloidablagerung tritt auf, wenn lösliche Vorläuferproteine Konformationsänderungen durchlaufen, die eine Zusammenlagerung zu unlöslichen Polymeren begünstigen. Die Amyloidfibrillen fallen aus und lagern sich im Gewebe ab. Bislang sind mehr als 27 amyloidogene Vorläuferproteine beim Menschen beschrieben. Bei der AL-Amyloidose werden amyloidogene Leichtketten von monoklonalen Plasmazellen oder malignen B-Zellen gebildet. Bei hereditären Formen liegen Mutationen vor, die die Proteine destabilisieren. Bei der AA-Amyloidose wird die Amyloidose durch eine anhaltende Überproduktion von Serum-Amyloid-A (SAA), einem Akut-Phase-Protein, hervorgerufen.

Amyloidablagerungen treten häufig in Niere, Herz, Magen-Darm-Kanal, autonomem und peripherem Nervensystem sowie der Leber auf.

Prognose der systemischen Amyloidosen vor allem von Herzbeteiligung abhängig

Die Prognose der systemischen Amyloidosen ist insbesondere davon abhängig, ob eine Herzbeteiligung vorliegt. Durch die Messung der kardialen Biomarker Troponin-T und NT-ProBNP[1] kann die Schwere der Erkrankung gut abgeschätzt werden. Die Nierenbeteiligung (meist mit nephrotischem Syndrom) beginnt mit einer Proteinurie und kann zur raschen Dialysepflichtigkeit führen [3].

Histologie sichert Diagnose einer Amyloidose

Die einzige Möglichkeit, eine Amyloidose zu diagnostizieren, besteht in der histologischen Sicherung. Wenn nicht schon ein symptomatisches Organ biopsiert wurde, bieten sich als Screeningmethoden die Entnahme einer Probe aus dem subkutanen Fett, zum Beispiel eine Bauchfettaspiration, oder eine tiefe Rektumbiopsie an. In der Kongorotfärbung (Abb. 1) zeigt Amyloid unter dem Polarisationsmikroskop eine charakteristische apfelgrüne Brechung. Die Immunhistologie des Amyloids dient zur Typisierung des abgelagerten Proteins und ist unerlässlich, da das klinische Bild und das Organbefallsmuster nur selten zur eindeutigen Zuordnung der Amyloidose führen.

Differenzialdiagnose: Wo liegen die Stolpersteine?

„Stolpersteine" treten bei der Abklärung einer Amyloidose häufig auf. Anhand des Vorliegens einer langjährigen chronisch-entzündlichen Erkrankung oder einer monoklonalen Gammopathie kann nicht zwanglos auf die jeweilige Amyloidoseform (AA oder AL) rückgeschlossen werden.

Tabelle 2 zeigt Konstellationen, die Anlass zur besonderen Aufmerksamkeit geben, wenn bereits eine Amyloidose diagnostiziert wurde.

Tab. 1 **Aktuelle Klassifikation der systemischen Amyloidosen.** Quelle: adaptiert nach [2]

	Vorläuferprotein	Grunderkrankung
Nicht hereditär		
Leichtketten-Amyloidose (AL-Amyloidose)	monoklonale Immunglobulin-Leichtkette	• monoklonale Gammopathie oder multiples Myelom • B-Zell-Lymphome
Serum-Amyloid-A-Amyloidose (SAA-Amyloidose)	Serum-Amyloid-A	• chronisch-entzündliche Erkrankungen • familiäres Mittelmeefieber • autoinflammatorische Syndrome
Senile TTR (SSA-)Amyloidose	Transthyretin (TTR; unmutiert)	keine, assoziiert mit höherem Alter, mehr Männer als Frauen betroffen
Dialyseassoziierte (Aβ2M-)Amyloidose	Beta-2-Mikroglobulin	chronische Hämodialyse
Hereditär		
Transthyretin-Amyloidose (ATTR-Amyloidose)	TTR (mutiert)	
Fibrinogen-Amyloidose (AFib-Amyloidose)	Fibrinogen-α-Kette (mutiert)	
ApoA-1 (AApoA1)-Amyloidose	Apolipoprotein A1 (ApoA-1; mutiert)	

Tab. 2 **Konstellationen, die Anlass zur besonderen Aufmerksamkeit geben.**

Liegt eventuell nur eine lokale Form vor? • ausschließlicher Hautbefall, Rundherde der Lunge, Hämaturie bei Harnblasenamyloidose, Amyloidablagerungen in Kehlkopf und Bronchien - Immunhistologie des Amyloids durchführen und monoklonale Gammopathie (MG) ausschließen (Freie Leichtketten im Serum messen!).
Der Patient hat eine chronisch-entzündliche Erkrankung, es besteht aber kein Nierenbefall mit nephrotischem Syndrom, sondern ein Amyloidbefall anderer Organe. • Die systemische AA-Amyloidose betrifft fast immer zuerst die Niere. - nach MG und Proteinurie suchen - falls keine MG, erbliche Formen ausschließen
Der Patient ist >70 Jahre alt und hat einen ausschließlichen Herzbefall. Eine MG wurde bereits nachgewiesen. • Der Patient kann eine senile oder familiäre TTR-Amyloidose haben. - Immunhistologie + Skelett-Technetium-Szintigrafie durchführen - bei TTR-Positivität in der Immunhistologie Mutationsdiagnostik erwägen
Der Patient hat seit der Kindheit Fieberschübe, Exantheme und ein nephrotisches Syndrom; C-reaktives Protein (CRP) ist im Schub massiv erhöht, zwischen den Schüben nur mäßig erhöht oder normal: • Es könnte ein autoinflammatorisches Syndrom mit AA-Amyloidose vorliegen. - Mutationsdiagnostik veranlassen
Der Patient hat rezidivierende Bauchschmerzen, Fieberschübe und Entzündungskonstellation sowie ein nephrotisches Syndrom ohne Hinweis auf eine chronisch-entzündliche Erkrankung. • Patient kommt aus dem Mittelmeerraum? - FMF-Diagnostik
(FMF = familiäres Mittelmeerfieber, TTR = Transthyretin)

Juvenile systemische Sklerodermie: neue Therapien und besondere Aspekte

Neuere Biologika als potenziell wirksame Alternative für die Krankheitskontrolle

I. Foeldvari

Die juvenile systemische Skelodermie (jSSc) ist eine „Orphan-Erkrankung" mit einer Inzidenz von 3,4 pro eine Million Kinder. Es gibt keine Medikamente, die für die jSSc zugelassen wurden. Darüber hinaus liegen ebenfalls keine abgeschlossenen prospektiven Studien zur Therapie der jSSc vor. Zudem gibt es auch nur einige wenige kontrollierte Studien für Patienten mit der Erwachsenenform der systemischen Sklerodermie (SSc). Bei der Basismedikation wurden lediglich Cyclophosphamid und D-Penicillamin in einer kontrollierten Studie auf ihre Wirksamkeit untersucht. D-Penicillamin zeigte die gleiche Wirksamkeit wie Placebo und Cyclophosphamid eine relative Wirksamkeit auf die interstitielle Lungenbeteiligung, nicht jedoch auf die Hautbeteiligung. Trotz der Kombination von Basismedikamenten haben viele Patienten eine progrediente Erkrankung. Aufgrund des erhöhten Risikos einer renalen Krise bei der Gabe von hohen Glukokortikoiddosen werden Glukokortikoide nur sparsam angewendet. Die neueren Biologika sind potenziell eine wirksame Alternative für die Kontrolle der systemischen Sklerodermie, konstatiert Dr. Ivan Foeldvari, Hamburg.

Bezüglich der Wirksamkeit einiger Biologika gibt es retrospektive Datenauswertungen und einige prospektive Studien, die die Wirksamkeit unterstützen. Von den untersuchten Biologika wurden nicht alle für die Behandlung von Kindern für bestimmte Indikationen zugelassen. Daher ist die Anwendung einiger dieser Medikamente bei Kindern sehr risikoreich, da keine pharmakokinetischen Daten vorliegen und nicht sicher ist, welche Dosis überhaupt wirksam ist.

[1] EULAR = European League Against Rheumatism

TNF-Inhibitoren: Etanercept und Infliximab

Die ersten Beobachtungsstudien für Inhibitoren des Tumornekrosefaktors (TNF) bei SSc wie Etarnecept und Infliximab zeigten eine hohe Wirksamkeit auf die Kontrolle der Arthritis bei Erwachsenen. Bezüglich der Effektivität der Kontrolle der Hautbeteiligung sind die Ergebnisse zwiespältig: Bei einer Delphi-Umfrage, die Distler et al. 2011 veröffentlichten, verbesserte sich die Arthritissymptomatik bei 48 von 65 behandelten Patienten. Kontrollierte Studien sind jedoch vorerst nicht geplant. Von den untersuchten TNF-Antagonisten sind Etanercept und Infliximab für Kinder zugelassen. Die Befunde, die bei den Untersuchungen der Erwachsenen erhoben wurden, könnten auf pädiatrische Patienten extrapoliert werden.

Abatacept und Tocilizumab in offener Pilotstudie getestet

Abatacept und Tocilizumab wurden in einer prospektiven, multizentrischen, offenen Pilotstudie an 27 Patienten untersucht. Alle Patienten mit einer Myopathie (n=7) erhielten Abatacept. Hier konnte nach 11 Monaten keine Wirksamkeit nachgewiesen werden. Die Patienten mit Arthritis (10 von 15 Patienten in der Tocilizumab-Gruppe und 6 von 11 Patienten in der Abatacept-Gruppe) sprachen gut auf die Medikation an (nach EULAR[1]-Kriterien). Es wurde jedoch keine signifikante Verbesserung bezüglich der Lungen- und Hautbeteiligung erzielt. Alle Patienten dieser Studie waren bei verschiedenen Kombinationen von Basismedikamenten therapieresistent. Für beide Wirkstoffe sind prospektive, placebokontrollierte Studien geplant und beide Wirkstoffe sind bei anderen Indikationen für Kinder zugelassen.

Pilotdaten für Rituximab

Rituximab wurde in mehreren Pilotstudien bei einer kleinen Anzahl von Patienten untersucht. In den Studien konnte eine positive Wirkung auf die interstitielle Lungenbeteiligung und auch auf die Hautbeteiligung gezeigt werden. Die Wirkung nahm im Zeitraum von bis zu 24 Monaten zu. Derzeit laufen mehrere prospektive Studien und weitere sind geplant. In diesen soll die Wirkung auf die interstitielle Lungenbeteiligung, die pulmonale Hypertension und die Hautbeteiligung untersucht werden. Rituximab ist bei Kindern für keine Indikation zugelassen. Allerdings liegen Daten von mehreren klinischen Studien bezüglich der Dosierung vor.

Welche weiteren Studien laufen derzeit?

Derzeit läuft eine spannende Phase-I/II-Studie mit dem Campath-1-Antikörper als immunoablative Therapie bei Patienten ohne Therapieansprechen und mit schwerem Verlauf der jSSc. Es ist bisher die einzige Studie im Kindesalter. Die Ergebnisse stehen noch aus. In diese Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die auf eine Kombination mit Basismedikamenten und verschiedenen Biologika nicht angesprochen hatten.

Eine andere randomisierte, placebokontrollierte Phase-I/II-Studie untersucht die Wirksamkeit von Rilonacept (Anti-IL1-Antikörper) auf die Regulation von Fibrosemarkern auf Genebene und den Einfluss auf die Hautbeteiligung. Rilonacept ist nur in den USA für die Behandlung der juvenilen systemischen Arthritis zugelassen.

Darüber hinaus ist eine Phase-II-Studie mit Belolimumab geplant. Hier sollte Belolimumab mit Mycophenolat verglichen und der Einfluss auf die Haut- und die Lungebeteiligung untersucht werden. Belolimumab ist zur Behandlung von mittelschweren Verlaufsformen des systemischen Lupus erythematodes zugelassen. Eine pädiatrische Zulassung liegt noch nicht vor.

Zusammenfassend werden Biologika langfristig ihre Rolle in der Behandlung einzelner Komponenten oder zur Beeinflussung des gesamten Krankheitsbildes der jSSc/SSc finden.

Dr. Ivan Foeldvari, Hamburger Zentrum für Kinder- und Jugendrheumatologie, Kompetenz-Zentrum für Sklerodermie im Kindesalter, Kompetenz Zentrum für autoimmune Uveitis im Kindesalter, Schön Klinik Eilbek, Hamburg; Lehrbereich des Asklepius Campus der Semmelweis-Universtität, Budapest

Freitag, 20. September 2013

Update zu neuen Therapien und deren Risiken in der pädiatrischen Rheumatologie
16:45–18:15 Uhr, Saal 2.1 Johann Wenzel
(17:45–18:15 Uhr: Sklerodermie: neue Therapien und deren Risiken)

Rheumatoide Arthritis: Tocilizumab ist Adalimumab im Monotherapie-Vergleich klar überlegen

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA), bei denen eine Unverträglichkeit von Methotrexat (MTX) vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit MTX unangemessen erscheint, profitieren von einem frühen Wechsel auf eine Biologikum-Monotherapie. Das Ergebnis der Head-to-Head-Studie ADACTA[1] zeigt, dass Tocilizumab (RoACTEMRA®) in allen wichtigen klinischen Endpunkten Adalimumab in der Monotherapie überlegen ist.

Register-Daten zufolge erhalten heute circa 30% der Biologikum-Patienten ihre Therapie ohne begleitendes DMARD[2] [1]. Auch in der speziellen Behandlungssituation einer Biologikum-Monotherapie sind die behandelnden Ärzte auf valide Daten angewiesen. Die multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-IV-Parallelgruppenstudie ADACTA verglich daher erstmals 2 auch zur Biologikum-Monotherapie zugelassene Therapeutika bei RA [2].

Erster Direktvergleich: Tocilizumab überlegen wirksam

In dieser auf Überlegenheit ausgelegten Head-to-Head-Studie wurden 326 Biologika-naive Patienten mit schwerer aktiver RA (DAS28[3] >5,1) aufgenommen, die MTX nicht vertragen hatten oder bei denen eine Fortführung der Behandlung mit MTX unangemessen erschien. Verglichen wurde über einen Zeitraum von 24 Wochen die Monotherapie mit dem Interleukin-6-Rezeptorblocker Tocilizumab und dem Tumornekrosefaktor-alpha-Hemmer Adalimumab. Die mittlere Veränderung des DAS28-Scores zu Woche 24 war der primäre Endpunkt. Unter Tocilizumab erreichten die Patienten eine signifikant größere Reduktion der Krankheitsaktivität (DAS28-ESR[4] Reduktion um 3,3) als unter Adalimumab (DAS28-ESR Reduktion um 1,8).

Die deutliche Überlegenheit von Tocilizumab zeigte sich auch in allen sekundären Endpunkten (Abb.): Mit 39,9% erreichten nahezu 4-mal mehr der mit Tocilizumab behandelten Patienten eine DAS28-Remission (DAS28 <2,6), wohingegen dies in der Adalimumab-Gruppe nur 10,5% erzielten (p<0,001). Im Tocilizumab-Studienarm waren zudem auch die Ergebnisse im Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität (DAS28 ≤3,2), das klinische Ansprechen nach den Kriterien des American College of Rheumatology ACR20, 50 und 70 und die guten/moderaten EULAR[5]-Ansprechraten signifikant höher ausgeprägt. Bei Betrachtung des CDAI[6] (klinisches Maß ohne akute Entzündungsparameter) konnte gezeigt werden, dass fast doppelt so viele Patienten unter Tocilizumab eine CDAI-Remission im Vergleich zu Adalimumab erreichten. Im SDAI[7] erzielten sogar mehr als doppelt so viele Patienten im Tocilizumab-Studienarm eine SDAI-Remission. Die Daten der ADACTA-Studie belegen darüber hinaus eine vergleichbare Sicherheit beider Therapien und bestätigen das Sicherheitsprofil von Tocilizumab aus vorangegangenen Studien.

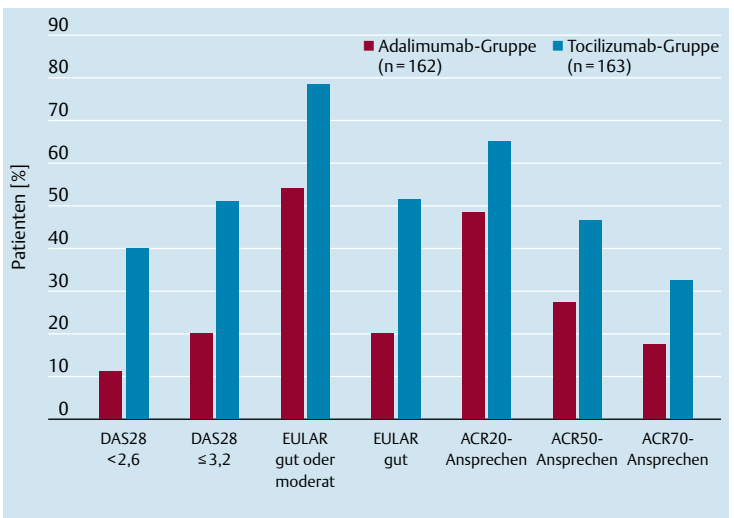


Abb. **Sekundäre Endpunkte unter Tocilizumab- bzw. Adalimumab-Monotherapie.**
(DAS28 = Disease Activity Score 28, EULAR = European League Against Rheumatism, ACR = American College of Rheumatology) Quelle: nach [2]

Tocilizumab – erste Wahl bei Biologikum-Monotherapie

Mit den überzeugenden Ergebnissen der Studie ADACTA stehen Ärzten nun relevante, in der renommierten Fachzeitschrift The Lancet veröffentlichte wissenschaftliche Daten zur Verfügung, die die Therapiewahl bei einer indizierten Biologikum-Monotherapie erleichtern. Aus den Daten kann geschlossen werden, dass RA-Patienten, die aufgrund einer MTX-Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber MTX auf eine Monotherapie ohne begleitendes DMARD angewiesen sind, stärker von einer Monotherapie mit Tocilizumab profitieren als von einer Adalimumab-Monotherapie. Die bestmögliche Therapie im Sinne von Treat-to-Target ist die wirksamere Option und damit eindeutig die monotherapeutische Behandlung mit Tocilizumab.

[1] ADACTA = ADalimumab ACTemrA
[2] DMARD = krankheitsmodifizierendes Antirheumatikum
[3] DAS28 = Disease Activity Score 28
[4] ESR = Erythrozytensedimentationsrate
[5] EULAR = European League Against Rheumatism
[6] CDAI = Clinical Disease Activity Index
[7] SDAI = Simplified Disease Activity Index

Literatur

1 Listing J et al. Arthitis Res Ther 2006; 8: R66
2 Gabay C et al. Lancet 2013; 381: 1541–1550

Quelle: nach Informationen der Chugai Pharma Marketing Ltd, Frankfurt/M. und Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

Molekulare Diagnostik am Synovium

Was sind ihre Möglichkeiten und wo liegen die Grenzen?

J. Kriegsmann

In der Diagnostik rheumatischer Erkrankungen spielen klinische und laborchemische Untersuchungen eine entscheidende Rolle. Histopathologische und molekulare Methoden können bei adäquatem Einsatz zur Diagnose und zum ätiopathogenetischen Verständnis rheumatologischer Krankheitsbilder beitragen, konstatiert Prof. Jörg Kriegsmann, Trier.

Die Diagnose einer rheumatoiden Arthritis (RA) basiert aktuell auf klinischen Kriterien und Laborparametern (ACR[1]-Kriterien 2010). Bei verschiedenen Autoimmunerkrankungen wurden micro-RNAs detektiert, die in Regulationsmechanismen eingreifen, die aber auch diagnostische und therapeutische Optionen beinhalten. Ein Muster der micro-RNAs miR-146a, miR-155 und miR-223 kann zur Abgrenzung der RA von anderen Synovialitiden beitragen. Eine Veränderung der Expression der micro-RNA miR-146a wurde bei unterschiedlichen rheumatischen und Autoimmunerkrankungen beschrieben [1].

Exakte Typisierung der mykotischen Infektion am Gewebe möglich

Histopathologisch kann die Diagnose einer granulomatösen Synovialitis gestellt werden (Abb. 1). Diese Diagnose beinhaltet verschiedene Entitäten, wie die tuberkulöse Synovialitis, die Sarkoidose und granulomatöse Reaktionen im Rahmen von Pilzinfektionen, aber auch Fremdkörpergranulome [2]. Die moderne molekulare Diagnostik eignet sich dafür, um mykobakterielle Infektionen im Gewebe nachzuweisen. Der DNA-Isolierung folgt eine Polymerasekettenreaktion (PCR), deren Produkt entweder durch Sequenzierung oder durch Strip- und Chip-Techniken (Hybridisierung) detektiert werden kann. Diese Techniken sind zum einen sehr sensitiv, zum anderen hochspezifisch. Mykotische Infektionen können im Gewebe mittels histochemischer Techniken (PAS[2]- oder Grocott-Reaktion) diagnostiziert werden. Die definitive Einordnung erfolgt heute mittels PCR und nachfolgender Hybridisierung auf Chips. Somit ist eine exakte Typisierung der mykotischen Infektion am Gewebe möglich.

Molekulare Testsysteme erfassen relevante Infektionen

Eine seltene Komplikation rheumatischer Erkrankungen sind bakterielle und mykotische Infektionen. Insbesondere im Rahmen immunsuppressiver Therapien wird eine steigende Anzahl von Infektionen beobachtet. Eine schnelle und zielgerichtete antibiotische Therapie ist unbedingt erforderlich, da Gelenkinfektionen innerhalb kürzester Zeit zur Gelenkdestruktion und zu funktionellen Einschränkungen führen. Molekulare Testsysteme, die mittels Multiplex-PCR die relevanten bakteriellen und mykotischen Infektionen erfassen und ebenfalls Aussagen bezüglich der wichtigsten Resistenzen treffen, sind verfügbar [3]. Der Vorteil dieser Systeme besteht darin, dass auch Infektionen bei bereits antibiotisch vorbehandelten Patienten detektiert werden können.

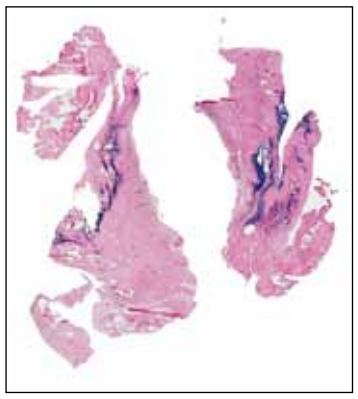


Abb. 1 **Synovialmembran bei hämophiler Arthropathie (Berliner-Blau-Reaktion) mit dem Nachweis von Hämosiderinablagerungen (Eisennachweis).**

Quelle: Prof. Dr. Dr. Jörg Kriegsmann, Trier

Proteomische Technologien werden immer bedeutsamer

Neben Methoden, die auf der Detektion von DNA- und RNA-Molekülen beruhen, gewinnen proteomische Technologien eine immer größere Bedeutung. Die Proteinexpression im Gewebe spiegelt den funktionellen Zustand von Zellen oder Geweben wesentlich besser wider als genetische Informationen, da zahlreiche Prozesse genetische Informationen (posttranslational) modifizieren. Epigenetische Phänomene rückten in den letzten Jahren in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses.

Massenspektrometrie: neue Methode für die Gewebediagnostik

In der histopathologischen, histochemischen und modernen immunhistologischen Diagnostik werden Proteine detektiert. Dies setzt jedoch die Kenntnis pathogenetisch oder diagnostisch wichtiger Epitope voraus. Als neue proteomische Methode steht für die Gewebediagnostik seit kurzer Zeit die Massenspektrometrie zur Verfügung. Massenspektrometrische Methoden können nicht nur Masse/Ladungsverhältnisse nachweisen, sondern mittels MALDI-TOF[3]-Imaging ist auch die Zuordnung von Masse/Ladungsverhältnissen und damit Proteinen/Peptiden oder auch Lipiden zu morphologischen Strukturen möglich (Abb. 2). Erste Veröffentlichungen, die sich dieser Technik bedienen, liegen vor: In diesen wurde die Technik an Gewebeblöcken mit zahlreichen Geweben verschiedener Patienten (Tissue Microarray) als Hochdurchsatzmethode [4] und in der Bescheibung der Synovialitis von Patienten mit Arthrose und Arthritis angewandt [5]. Auch andere proteomische Methoden mit 3D-Gel-Elektrophorese und Proteinidentifizierung durch MALDI-TOF werden das Verständnis der Ätiopathogenese rheumatologischer Krankheitsbilder vertiefen.

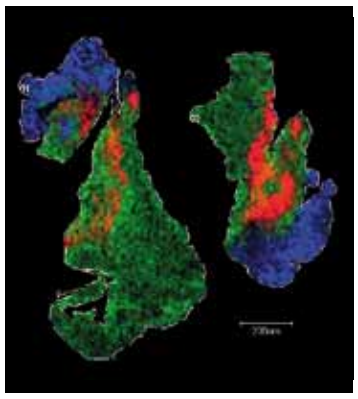


Abb. 2 **Synovialmembran bei hämophiler Arthropathie: Masse/Ladungsverhältnisse, die Ferritin-Untereinheiten entsprechen. Darstellung mittels MALDI-TOF-Imaging am Gewebeschnitt. Der Vergleich zeigt, dass blaue Areale (Berliner-Blau-Reaktion) mit roten Arealen (Ferritin-Kette) im MALDI-Bild übereinstimmen.**

Quelle: Prof. Dr. Dr. Jörg Kriegsmann, Trier

Möglichkeiten der molekularen Diagnostik

Neben einer Standardisierung der Beschreibung der Synovialishistologie wird die molekulare Diagnostik an Geweben zur Detektion von Infektionen, zur Differenzialdiagnose granulomatöser Synovialitiden, zum Aufdecken regulatorischer Netzwerke und zur exakten Diagnostik rheumatologischer Entitäten beitragen.

Prof. Dr. med. Dr. phil. Jörg Kriegsmann, Molekularpathologie Trier (MPT), Zentrum für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik Trier

Literatur

1 Ceribelli A, Nahid MA, Satoh M et al. MicroRNAs in rheumatoid arthritis. FEBS Lett 2011; 585: 3667–3674
2 Knöss P, Knöss M, Otto M et al. Diagnostic spectrum of synovitis. Z Rheumatol 2008; 67: 8, 10–4, 16
3 Kriegsmann J, Hopf T, Jacobs D et al. Applications of molecular pathology in the diagnosis of joint infections. Orthopade 2009; 38: 531–538
4 Casadonte R, Caprioli RM. Proteomic analysis of formalin-fixed paraffin-embedded tissue by MALDI imaging mass spectrometry. Nat Protoc 2011; 6: 1695–1709
5 Kriegsmann M, Seeley EH, Schwarting A et al. MALDI MS imaging as a powerful tool for investigating synovial tissue. Scand J Rheumatol 2012; 41: 305–309

Donnerstag, 19. September 2013

Synovium, das besondere Gewebe
09:00–10:30 Uhr, Saal 3.7 Arnold Schönberg
(10:05–10:30 Uhr: Molekulare Diagnostik am Synovium: Möglichkeiten und Grenzen)

---

[1] ACR = American College of Rheumatology
[2] PAS = Periodic Acid Schiff
[3] MALDI-TOF = matrix-assisted laser desorption ionisation time of flight imaging

Systemischer Lupus erythematodes: Therapie im Wandel

Die Rolle neuer Substanzen im Therapiekonzept

M. Aringer

2012 wurde nach Jahrzehnten endlich eine neue Substanz für den systemischen Lupus erythematodes (SLE) zugelassen. Belimumab steht zur Verfügung und hat mittlerweile ebenfalls die AMNOG[1]-Hürde passiert. Dies ist nach Ansicht von Prof. Martin Aringer, Dresden, eine erfreuliche Entwicklung. Gleichzeitig stellt sich jedoch die Frage, was dadurch jetzt besser wird.

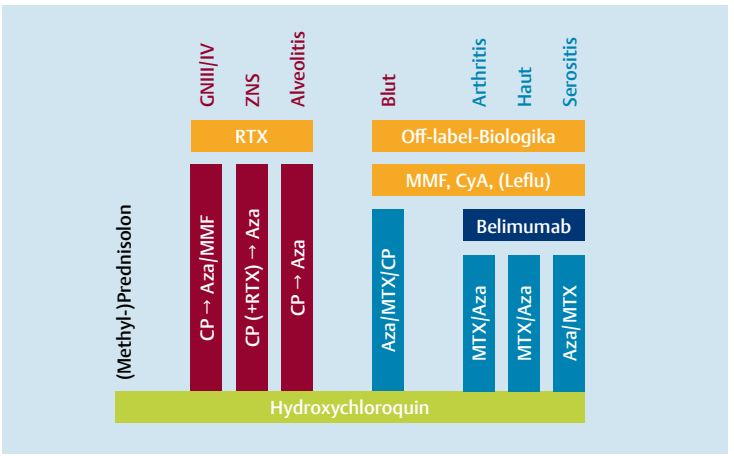


Abb. 1 **Vereinfachte Therapieoptionen (rot: lebensgefährliche Manifestationen, gelb: reiner Off-label-Bereich).**
(CP = Cyclosphosphamid, Aza = Azathioprin, RTX = Rituximab, MTX = Methotrexat, MMF = Mycophenolat-Mofetil, CyA = Cyclosporin A, Leflu = Leflunomid)
Quelle: Prof. Dr. Martin Aringer, Dresden

In der SLE-Therapie können 3 Arten von Situationen voneinander abgegrenzt werden. Zunächst gibt es Basismaßnahmen, die bei nahezu jedem SLE-Patient eingesetzt werden sollten. Darüber hinaus gibt es den Bereich der Therapie vorwiegend entzündlicher chronischer Organmanifestationen, wie Lupusarthritis oder Hautmanifestationen. Und schließlich treten schwere Schübe und lebensgefährliche Organmanifestationen auf, die in Regel der Therapie an einem spezialisierten Zentrum bedürfen.

Was sind die Basismaßnahmen der SLE-Therapie?

Wenn keine Kontraindikation besteht, sollten alle SLE-Patienten – unabhängig von weiteren Therapien – mit Hydroxychloroquin behandelt werden. Hydroxychloroquin besitzt einen besonders wesentlichen protektiven Effekt, da es Schübe und schwere Organmanifestationen sowie vaskuläre Komplikationen verringert und das Überleben günstig beeinflusst. In der Regel genügen 200 mg täglich. Bei Dosen < 6,5 mg/kg ideales Körpergewicht ist das Retinopathierisiko zumindest extrem gering, die Annahme der kumulativen Toxizität wurde verlassen.
Zudem ist ein konsequenter Sonnenschutz zumindest bei allen Patienten mit nachgewiesener UV-Empfindlichkeit und bei allen mit typischerweise UV empfindlichen Hautmanifestationen essenziell. Trotz des UV-Schutzes sollten die Vitamin-D-Spiegel bei SLE-Patienten normal sein, was meist eine ständige Substitution bedeutet. Vitamin D ist nicht nur in der Osteoporoseprophylaxe wichtig, sondern übt vermutlich auch einen gewissen moderierenden Einfluss auf das Immunsystem aus.
Darüber hinaus sollten SLE-Patienten noch regelmäßiger als die Normalbevölkerung geimpft werden, unter anderem gegen Influenza und Pneumokokken [1]. Während das Risiko schwerer Infektionen deutlich erhöht ist, sind Schübe durch Impfungen kaum zu befürchten. Banale Virusinfekte wären deutlich wahrscheinlicher Schubauslöser als Impfungen. Risikofaktoren sollten abgeklärt und möglichst kontrolliert werden, da das kardiovaskuläre Risiko dramatisch erhöht ist. Dies gilt insbesondere auch für eine exakte Blutdruckeinstellung. Eine hormonelle Antikonzeption ist dagegen meist vertretbar.

Therapie von Organmanifestationen: Glukokortikoide am schnellsten verfügbar

Fast alle SLE-Patienten benötigen zumindest zeitweilig Glukokortikoide, die auch im Falle eines Schubes die am schnellsten verfügbare Therapieoption sind. Allerdings sind Glukokortikoide auch ein ganz entscheidender Faktor in der Entwicklung von Schäden und bezüglich der Mortalität. Eine langfristige Glukokortikoidgabe mit Dosen > 7,5 mg täglich muss daher vermieden werden. Das bedeutet regelhaft den Einsatz weiterer Medikamente zusätzlich zu Hydroxychloroquin und niedrig dosierten Glukokortikoiden.
In erster Linie werden Azathioprin (2 mg/kg Körpergewicht) oder – „off label" – Methotrexat (15–25 mg/Woche) verwendet. Für beide Substanzen gibt es eine relativ gute Evidenzlage, jedoch keine direkten Vergleiche. Wird unter diesen Substanzen keine adäquate Krankheitskontrolle erreicht, wird heute primär Belimumab in Betracht gezogen. Davor sollte aber nochmals überprüft werden, ob die Beschwerden tatsächlich auf eine Krankheitsaktivität zurückzuführen sind.

Belimumab kann Krankheitsaktivität und Glukokortikoidbedarf senken

Belimumab wirkt nur bei Patienten mit (in der Regel dann auch serologisch erkennbarer) immunologischer Aktivität: In diesem Fall senkt Belimumab die Krankheitsaktivität und den Glukokortikoidbedarf und verhindert Schübe [2]. Gerade für muskuloskeletale Manifestationen und Hautmanifestationen gibt es relativ robuste Zahlen aus Subanalysen. Zudem werden Fatigue und das Raynaud-Syndrom mitunter eindrucksvoll gebessert. Keine eindeutigen Daten gibt es hingegen zu hämatologischen Manifestationen.
Heute kommt erst nach Belimumab, oder bei bereits vorbestehender erfolgreicher Therapie, die Off-label-Gabe von Mycophenolat-Mofetil (MMF) und Cyclosporin A in Betracht. Cyclophosphamid sollte lebensbedrohlichen Organmanifestationen vorbehalten bleiben, da neben dem Risiko von Infektionen und Malignomen die Gefahr des irreversiblen Eierstockschadens besteht.

Lebensgefährliche Manifestationen und schwere Schübe

Bei allen schweren Manifestationen ist die rasche Abgrenzung zu Infektionen (im Zweifel immer Antibiotika) und vaskulären Ereignissen entscheidend. Für lebensgefährliche entzündliche SLE-Manifestationen ist Cyclophosphamid nach wie vor häufig Mittel der ersten Wahl, wenn auch möglichst in der niedrigeren Eurolupus-Dosierung (insgesamt 6 × 500 mg in 14-tägigem Abstand). Alternativ kommt MMF zum Off-label-Einsatz, das zumindest in der Therapie der Lupusnephritis Cyclophosphamid ebenbürtig ist, und in zweiter Linie Rituximab [3]. Hinsichtlich Belimumab liegen hier keine Daten vor. Studien zur Lupusnephritis laufen derzeit noch.

Relevante neue Ansätze führen zu Verbesserungen

Mit der Zulassung von Belimumab und neuen Daten zu MMF ergeben sich relevante neue Ansätze, die für manche SLE-Patienten zu einer wesentlichen Verbesserung führen. Gleichzeitig unterstützt dies den Anspruch, Schäden durch die Erkrankung und durch zu hohe Glukokortikoiddosen zu vermeiden.

Prof. Dr. Martin Aringer,
Innere Medizin und Rheumatologie,
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
an der Technischen Universität Dresden

[1] AMNOG = Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz

Literatur
1 Mosca M, Tani C, Aringer M et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1269–1274
2 Furie R, Petri M, Zamani O et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 2011; 63: 3918–3930
3 Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1771–1782

Samstag, 21. September 2013

Systemischer Lupus erythematodes
09:00–10:30 Uhr, Saal 3.7 Arnold Schönberg
(09:20–09:45 Uhr: SLE-Therapie im Wandel – die Rolle neuer Substanzen im Therapiekonzept)

Forum der Industrie

Adalimumab: 10-Jahres-Daten zeigen umfassende Wirksamkeit bei früher aggressiver rheumatoider Arthritis

Auf dem diesjährigen EULAR[1]-Kongress wurden aktuelle 10-Jahres-Daten zu Adalimumab (Humira®) bei der Behandlung von Patienten mit früher aggressiver rheumatoider Arthritis (RA) vorgestellt [1]. In der doppelblinden kontrollierten PREMIER-Studie erhielten die Patienten initial über 2 Jahre entweder Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen plus Methotrexat (MTX), Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen allein oder eine MTX-Monotherapie [2]. Es schloss sich eine offene Fortsetzungsphase an, in der die Patienten mit Adalimumab 40 mg alle 2 Wochen weiterbehandelt wurden [1]. MTX konnte nach Bedarf weiterverordnet werden. 250 (31 %) der zu Beginn randomisierten Patienten blieben über die gesamten 10 Jahre in der Studie [1]. Dabei zeigte sich eine anhaltende und effektive Krankheitskontrolle: 76 % der Patienten, die von Anfang an mit Adalimumab plus MTX behandelt wurden, befanden sich in anhaltender klinischer Remission (DAS28[2] < 2,6) und 64 % wiesen eine normale Funktionsfähigkeit (HAQ[3] < 0,5). Nach 10 Jahren zeigten 36 % der Patienten dieser Gruppe keine radiologische Progression (mTSS[4] ≤ 0,5) [1].

Frühzeitige Therapie von Vorteil

Die Vorteile einer frühzeitigen kombinierten Therapie mit Adalimumab plus MTX konnte im Verlauf der offenen Nachbeobachtung mit Adalimumab nicht mehr aufgeholt werden. Patienten, die über den gesamten Zeitraum von 10 Jahren mit Adalimumab behandelt wurden, erreichten häufiger eine klinische Remission (DAS28 < 2,6) sowie eine normale körperliche Funktionsfähigkeit mit einem HAQ < 0,5 als Patienten, die erst in der offenen Fortsetzungsphase Adalimumab erhalten hatten. Dies gilt auch für die Hemmung der radiologisch nachweisbaren Progression. Während der 10-jährigen Beobachtungszeit wurden unter der Behandlung mit Adalimumab keine neuen sicherheitsrelevanten Ereignisse beobachtet [1].
Bereits im vergangenen Jahr wurden 10-Jahres-Daten zur Behandlung von Patienten mit langjährig bestehender RA mit Adalimumab vorgestellt [3]. Damit ist Adalimumab eines der am umfassendsten untersuchten Biologika zur Behandlung der RA.

[1] EULAR = European League Against Rheumatism
[2] DAS28 = Disease Activity Score 28
[3] HAQ = Health Assessment Questionnaire
[4] mTSS = modifizierter Total Sharp Score

Besuchen Sie das
AbbVie Lunch-Symposium
auf dem DGRH:
„Der Patient im Mittelpunkt"
Freitag, 20.09.2013
13:15–14:45 Uhr
Congress Center Rosengarten, Saal 3.3

Literatur
1 Keystone EC et al. Ann Rheum Dis 2013; 72 (Suppl 3): 227; Keystone EC et al. EULAR Congress 2013, Madrid, Spain (Poster THU 190)
2 Breedveld FC et al. Arthritis Rheum 2006; 54: 26–37
3 Keystone EC et al. J Rheumatol First Release July 1 2013; doi:10.3899/jrheum.120964

Quelle: nach Informationen der AbbVie GmbH & Co. KG, Wiesbaden

Impfen bei Rheuma

Aktuelle Guidelines der DGRh

S. Goldacker

Bei erwachsenen Patienten mit rheumatischen Erkrankungen sind die behandelnden Ärzte häufig bezüglich der Effektivität und Sicherheit von Schutzimpfungen unsicher. In Zusammenarbeit mit der Kommission Pharmakotherapie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) wurden aktuelle Impfempfehlungen für Erwachsene mit rheumatischen Erkrankungen in Deutschland erarbeitet, da bei erhöhter Infektanfälligkeit impfpräventabler Erkrankungen ein eindeutiger klinischer Bedarf besteht. Als Grundlage dieser Empfehlungen lagen eine Pubmed-Recherche bis einschließlich Ende 2012, die STIKO[1]-Empfehlung zu Impfungen bei Immundefizienz von 2005 [1], die allgemeinen STIKO-Empfehlungen [2] und die 2011 veröffentlichten EULAR[2]-Empfehlungen [3] vor, berichtet Dr. Sigune Goldacker, Freiburg.

Zahlreiche Studien konnten für alle untersuchten immunsuppressiven Therapien mit Ausnahme der ersten 6 Monate nach B-Zell-Depletion eine ausreichende serologische Impfantwort belegen. Vorrangig liegen Daten für Pneumokokken und Influenza vor. Es konnte gezeigt werden, dass Totimpfstoffe als sicher zu bewerten sind. Lediglich im akuten Schub sollten aufgrund unzureichender Daten Impfungen vermieden werden. Lebendimpfstoffe sind unter Immunsuppression kontraindiziert. Ausnahmen sind hier eine Prednisontherapie mit < 20 mg pro Tag, topische Steroide, Antimalariamittel und Sulfasalazin. In anderen Fällen muss gegebenenfalls eine Einzelfallentscheidung getroffen werden.

[1] STIKO = Ständige Impfkommission
[2] EULAR = European League Against Rheumatism

Frühzeitige und regelmäßige Beratung zu Schutzimpfungen wichtig

Die Beratung zu Schutzimpfungen sollte zu einem möglichst frühen Zeitpunkt in der Betreuung von Patienten mit rheumatischen Erkrankungen erfolgen und auch bei Folgevisiten regelmäßig aktualisiert werden. Für eine fundierte Beratung ist die Erfassung mehrerer Faktoren erforderlich. Hierzu zählen Informationen zu folgenden Punkten:

- Art der Grunderkrankung, aktuelle Krankheitsaktivität;
- Impfstatus, Impfunverträglichkeiten;
- Bedarf an zusätzlichen Indikationsimpfungen (weitere Begleiterkrankungen, Planung einer Schwangerschaft, etc.);
- bisherige und aktuelle Immunsuppression;
- prognostische Einschätzung zukünftiger Immunsuppression (z. B. B-Zell-Depletion, anti-TNF-α).

Zur Erfassung der anamnestischen Punkte wurde ein Patientenfragebogen einschließlich einer Vorlage zur schriftlichen Aufklärung der Patienten entwickelt, der über die Homepage der DGRh abrufbar ist (http://www.dgrh.de/patienten-impfung.html).

Bild: Fotolia, C. Rummel

Welche Impfungen müssen mit Patienten besprochen werden?

Folgende Impfungen sind mit den Patienten zu besprechen:

- Standardimpfungen: Tetanus, Diphtherie, Pertussis und Polio werden entsprechend der STIKO-Empfehlungen geimpft. Bei ungeimpften Frauen mit Schwangerschaftswunsch muss der Einsatz des Lebendimpfstoffes gegen Röteln geprüft werden.
- Indikationsimpfungen aufgrund chronischer Erkrankung und Immunsuppression: Pneumokokken (alle 5 Jahre, möglicherweise bevorzugter Einsatz des Konjugatimpfstoffes, aktuelle Zulassung des Konjugatimpfstoffes bis zum 18. und ab dem 50. Lebensjahr), Influenza (jährlich), Hämophilus influenzae b (Einzelimpfstoff in Deutschland nicht verfügbar), Meningokokken, Hepatitis B (v.a. vor Therapien mit B-Zell-Depletion oder anti-TNF-α, rasches Schema möglich).

Die Impfabstände richten sich nach den üblichen Empfehlungen der STIKO, für häufigere Impfungen gibt es momentan keine wissen-

Therapieempfehlungen zur rheumatoiden Arthritis

Einsatz von Tocilizumab als Monotherapie hat sich erweitert

A. M. Gause

Im fünften Jahr nach der Zulassung von Tocilizumab (TOZ) für die Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA) in Deutschland und nach der Zulassung für die Therapie der systemischen juvenilen idiopathischen Arthritis (sJIA) wurden die Empfehlungen für den Einsatz von der Kommission für Pharmakotherapie überarbeitet. Die Datenlage zum Einsatz von TOZ als Monotherapie erweiterte sich unter anderem auch durch eine erste Head-to-head-Studie wesentlich. Auch in der Langzeitbeobachtung zahlreicher mit TOZ behandelter Patienten in den fortgeführten offenen Langzeitbeobachtungen der initialen randomisierten Studien traten keine vermehrten und keine neuen unerwünschten Ereignisse auf, berichtet Prof. Angela M. Gause, Hamburg.

TOZ ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der gegen den Interleukin-6-Rezeptor gerichtet ist. Bei der Behandlung der RA ist TOZ nach Versagen und/oder Unverträglichkeit von mindestens 2 konventionellen DMARDs[1] gemäß der S1-Leitlinie im Ermessen des behandelnden Arztes als erstes Biologikum einsetzbar, alternativ stehen Abatacept, Adalimumab, Certolizumab Pegol, Etanercept, Golimumab und Infliximab zur Verfügung [1].

[1] DMARDs = krankheitsmodifizierende Antirheumatika
[2] ACT-RAY = Add-on TCZ Comparing to switch from MTX to TCZ in RA strategy
[3] ADACTA = ADalimumab ACTemrA
[4] TNF = Tumornekrosefaktor
[5] ROSE = Rapid Onset and Systemic Efficacy
[6] DAS28 = Disease Activity Score 28
[7] CDAI = Clinical Disease Activity Index
[8] FFbH = Funtionsfragebogen Hannover
[9] HAQ = Health Assessment Questionnaire

TOZ bei Methotrexat-Unverträglichkeit besonders geeignet

Besonders geeignet erscheint TOZ im Falle einer Unverträglichkeit von Methotrexat (MTX), da es als Monotherapie zugelassen ist und seine Wirksamkeit als Monotherapie bei Patienten, die nicht auf MTX ansprachen, nicht schlechter war als in der Kombination mit MTX (ACT-RAY[2]-Studie mit 556 Patienten) [2]. Auch in der ADACTA[3]-Studie wurde TOZ als Monotherapie im Vergleich zu Adalimumab (ADA) direkt („head-to-head") verglichen. Es fand sich in Woche 24 eine jeweils signifikante Überlegenheit der TOZ-Monotherapie [3]. Die Kombination mit MTX sollte wenn möglich immer noch vorgezogen werden, da gerade die langfristige radiologische Progredienz bei der TOZ-Monotherapie noch nicht abschließend beurteilbar ist.

Auch bei bereits langer Krankheitsdauer und einer Vorbehandlung mit bis zu 5 DMARDs und bis zu 3 TNF[4]-Antagonisten konnte noch eine gute Wirksamkeit von TOZ gezeigt werden (ROSE[5]-Studie) [4], allerdings fanden sich hier im TOZ-Arm gegenüber Placebo mit 7,3 versus 5,4 % häufiger schwere Nebenwirkungen.

Ergebnisse 5 randomisierter kontrollierter Zulassungsstudien

Die Auswertung von den 5 randomisierten und kontrollierten Zulassungsstudien und ihren Langzeitverlängerungsstudien mit insgesamt 4211 RA-Patienten und einem Beobachtungszeitraum von 12 293 Patientenjahren erfasste eine Exposition von bis zu 4,6 Jahren [5]. Die Rate an schweren unerwünschten Ereignissen (SAE) war bei Kontrollpatienten und Patienten unter TOZ mit 14,4 beziehungsweise 14,5 pro 100 Patientenjahre vergleichbar und blieb im Zeitverlauf stabil. Auch die Sterblichkeitsraten waren für Patienten mit Placebo und für Patienten mit TOZ (8 mg/kg) vergleichbar. In einer Metaanalyse zu TNF-Inhibitoren, Anakinra, Abatacept, Rituximab und Tocilizumab wurden ähnliche Raten von SAE, schweren Infektionen, Lymphomen und Herzversagen nachgewiesen [6].

Die Rate schwerer Infektionen blieb über eine längere Therapiedauer mit TOZ stabil und ist nach Registerdaten in etwa vergleichbar mit denjenigen bei den TNF-Inhibitoren [7]. Schwere opportunistische Infektionen und Tuberkulose wurden beobachtet.

Infektausschlussdiagnostik vor Therapiebeginn mit TOZ

Vor Beginn einer Therapie mit TOZ sollte analog zum Therapiebeginn mit anderen Biologika eine Infektausschlussdiagnostik einschließlich einer Röntgenuntersuchung der Thoraxorgane und eines Screenings auf eine latente Tuberkulose sowie eine chronische Hepatitis durchgeführt werden. In den klinischen Studien wurden gastrointestinale Perforationen mit einer Rate von 0,2 pro 100 Patientenjahre beobachtet. Diese traten insbesondere bei Patienten mit einer Divertikulitis in der Vorgeschichte auf. Daher erfordert eine frühere Divertikulitis eine besondere Kosten-Nutzen-Abwägung im Einzelfall. Bei leichter Nierenfunktionseinschränkung besteht keine Kontraindikation gegen TOZ (gemäß Fachinformation).

Darüber hinaus sollten vor Beginn einer Therapie mit TOZ alle Standardimpfungen durchgeführt beziehungsweise aufgefrischt sein. Die jährliche Grippeimpfung kann nach einer japanischen Studie bei laufender TOZ-Therapie am Infusionstag erfolgen.

Über mögliche allergische Reaktionen bei der Infusion aufklären

Die Infusion erfolgt über eine Stunde. Grundsätzlich sollten die Patienten hinsichtlich möglicher allergischer beziehungsweise anaphylaktischer Reaktionen während und nach der Infusion (Fachinformation) informiert und überwacht werden. Leichtere Unverträglichkeiten in den Stunden nach der Infusion müssen erfragt und berücksichtigt werden. Klinisch signifikante Überempfindlichkeitsreaktionen traten häufiger im niedrigen Dosisbereich (4 mg/kg Körpergewicht) und nach einer Unterbrechung der Therapie auf. Tritt eine solche Überempfindlichkeitsreaktion auf, ist die Therapie mit TOZ dauerhaft zu beenden (Rote-Hand-Brief vom 02.12.2010).

Die Evaluation der Krankheitsaktivität (z. B. Bestimmung des DAS28[6], CDAI[7], FFbH[8], HAQ[9]) im Verlauf sollte auch bei TOZ zur Beurteilung des Therapieerfolges durchgeführt werden. Innerhalb der ersten 3 Monate sollte ein signifikantes Ansprechen auf die Therapie eintreten, eine Remission oder eine niedrige Krankheitsaktivität sollten nach 6 Monaten erreicht sein [8].

Quelle: PhotoDisc

Prof. Dr. Angela M. Gause, Schwerpunktpraxis für Rheumatologie, Hamburg

Literatur

1 Kruger K, Wollenhaupt J, Albrecht K et al. [German 2012 guidelines for the sequential medical treatment of rheumatoid arthritis. Adapted EULAR recommendations and updated treatment algorithm]. Z Rheumatol 2012; 71: 592–603
2 Dougados M, Kissel K, Sheeran T et al. Adding tocilizumab or switching

schaftliche Grundlage. Titerkontrollen sind mit Ausnahme von Hepatitis B und Röteln nicht erforderlich. Eine Zusammenfassung der Empfehlungen ist auf der Homepage der DGRh zu finden (http://dgrh.de/impfempfehlung.html).

Dr. Sigune Goldacker, Immunologie, Centrum für Chronische Immmundefizienz, Universitätsklinikum Freiburg

Literatur

1 STIKO. Epidemiologisches Bulletin 39/2005; 353–364
2 STIKO. Epidemiologisches Bulletin 30/2012; 283–310
3 van Assen S, Agmon-Levin N, Elkayam O et al. EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Ann Rheum Dis 2011; 70: 414–422

Freitag, 20. September 2013

Infektionsrisiken bei rheumatischen Erkrankungen – Infektionsprophylaxe und Impfungen unter Immunsuppression, Guidelines für Impfstrategien
15:00–16:30 Uhr, Saal 2.1 Johann Wenzel
(15:30–16:00 Uhr: Rheuma und Impfen – Guidelines der DGRh)

to tocilizumab monotherapy in methotrexate inadequate responders: 24-week symptomatic and structural results of a 2-year randomised controlled strategy trial in rheumatoid arthritis (ACT-RAY). Ann Rheum Dis 2013; 72: 43–50
3 Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R et al. Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial. Lancet 2013; 381: 1541–1550
4 Yazici Y, Curtis JR, Ince A et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study. Ann Rheum Dis 2012; 71: 198–205
5 Genovese MC, Rubbert-Roth A, Smolen JS et al. Longterm Safety and Efficacy of Tocilizumab in Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cumulative Analysis of Up to 4.6 Years of Exposure. J Rheumatol 2013; 40: 768–780
6 Singh JA, Wells GA, Christensen R et al. Adverse effects of biologics: a network meta-analysis and Cochrane overview. Cochrane Database Syst Rev 2011; 2: CD008794
7 Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A et al. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. Arthritis Res Ther 2011; 13: R141
8 Schoels MM, van der Heijde D, Breedveld FC et al. Blocking the effects of interleukin-6 in rheumatoid arthritis and other inflammatory rheumatic diseases: systematic literature review and meta-analysis informing a consensus statement. Ann Rheum Dis 2013; 72: 583–589

Samstag, 21. September 2013

Neue Therapieempfehlungen der DGRh
10:45–12:15 Uhr, Saal 3.1 Gustav Mahler I
(11:30–11:50 Uhr: Aktualisierte Empfehlungen zur Behandlung der RA mit Tocilizumab)

Verändert körperliche Aktivität die Schmerzwahrnehmung?

Möglicher Ansatzpunkt für die Therapie bei chronischen Schmerzen

J. Tesarz

W. Eich

Basierend auf eindrucksvollen Anekdoten von Athleten, die ihren Sport trotz Schmerzen fortsetzen, wird häufig angenommen, dass sich die Schmerzwahrnehmung von Sportlern gegenüber „Nichtsportlern" unterscheidet. Betrachtet man die Zusammenhänge von körperlicher Aktivität und Veränderungen der Schmerzwahrnehmung genauer, so ergibt sich jedoch ein komplexeres Bild: Denn obwohl körperliche Aktivität ein fester Bestandteil in multimodalen Behandlungskonzepten ist und folglich in zahlreichen Leitlinien zur Behandlung von chronischen Schmerzen empfohlen wird, sind Schmerzen bei Sportlern paradoxerweise ein häufiges Phänomen [1], berichten Dr. Jonas Tesarz und Prof. Wolfgang Eich, Heidelberg.

Quelle: iStockphoto

So ergeben die zur Schmerzwahrnehmung bei Sportlern durchgeführten Studien ein vielschichtiges und teilweise auch widersprüchliches Bild [2]. Dies ist nicht nur auf Unterschiede in den angewandten Paradigmen (Schmerzschwellen, -toleranz, -sensibilität), den verabreichten Stimuli (Hitze, Druck, Ischämie) und den untersuchten Populationen (Läufer, Boxer, Tänzer) zurückzuführen, sondern wird sicherlich auch durch die Komplexität und die Vielzahl der beteiligten Mechanismen hervorgerufen, die die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung modulieren. Für das Verständnis des Zusammenhangs von Sport und Schmerzwahrnehmung ist es wichtig, den akuten von dem langfristigen Effekt von Sport auf die Schmerzwahrnehmung zu unterscheiden.

Akute Effekte von Sport auf die Schmerzwahrnehmung

Es gibt konsistente Daten, dass durch intensive körperliche Aktivität das Schmerzempfinden „akut" und für einen begrenzten Zeitraum reduziert wird (sog. „acute exercise induced analgesia") [3]. Man vermutet, dass intensive körperliche Aktivität unterschiedliche endogene schmerzmodulierende Mechanismen aktiviert, wie beispielsweise das System der „Diffuse Noxious Inhibitory Control" (DNIC), die sogenannte Baroreflex vermittelte Analgesie oder die stressinduzierte Analgesie. Darüber hinaus gibt es Hinweise dafür, dass Endorphine und Endocannabinoide sowie psychologische Variablen (z.B. der Aufmerksamkeitsfokus) beteiligt sind. Welche Auswirkungen eine permanente „akute" Aktivierung dieser Systeme langfristig auf die Schmerzverarbeitung hat, wurde bisher jedoch wenig untersucht und prospektive Daten hierzu fehlen.

Langzeiteffekte von Sport auf die Schmerzwahrnehmung

Die möglichen Langzeiteffekte eines regelmäßigen Trainings auf die Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung sind bisher erst unzureichend untersucht. Eine metaanalytische Auswertung von 15 internationalen Studien zur Schmerzwahrnehmung bei Sportlern zeigt, dass Sportler zwar keine Unterschiede in den Schmerzschwellen aufweisen (d.h. die Stimulusintensitäten, die als schmerzhaft empfunden wurden, unterschieden sich nicht zwischen Sportlern und Nichtsportlern), sich davon aber scheinbar weniger beeinträchtigen lassen. Sie sind trotz gleicher Schmerzschwellen insgesamt schmerztoleranter (d.h. schmerzhafte Stimuli werden von Sportlern länger ertragen als von Nichtsportlern). Interessanterweise hatten Ballsportler die größte Schmerztoleranz, gefolgt von Ausdauer- und Kraftsportlern. Ihre Schmerztoleranz war ähnlich hoch wie bei Menschen, die ein Schmerzmittel eingenommen hatten. Hinsichtlich der Schmerzschwellen von Sportlern zeigte sich dagegen, dass in Abhängigkeit vom verwendeten Schmerzstimulus diese zum Teil sogar niedriger waren.

Involvierte Mechanismen: System der DNIC von besonderem Interesse

Obwohl unterschiedliche Mechanismen diskutiert werden, ist das System der DNIC von besonderem klinischen Interesse, da Defizite dieses Systems bei vielen chronischen Schmerzzuständen nachgewiesen werden konnten. Interessanterweise wird ein Defizit dieses Systems mit chronisch ausgebreitetem Schmerz („chronic widespread pain") in Verbindung gebracht – ein Schmerzsyndrom, das auch gehäuft bei Sportlern nachgewiesen werden kann [1].

In einer aktuell veröffentlichten experimentellen Untersuchung zur endogenen Schmerzmodulation bei Sportlern zeigte sich, dass bei Sportlern ein definierter Reiz zu einer geringeren Aktivierung der endogenen Schmerzmodulation führt als bei Nichtsportlern [4]. Es wurde daher vorgeschlagen, dass intensive körperliche Aktivität mit einem „Defizit" der endogenen Schmerzhemmung assoziiert ist. Zudem wurde spekuliert, ob ein intensives körperliches Training langfristig möglicherweise zu einer Erschöpfung dieses Systems führen kann. Diese sogenannte „Defizithypothese" wäre eine mögliche Erklärung dafür, warum chronische und generalisierte Schmerzen gehäuft bei Sportlern auftreten. Diese Theorie wäre auch mit der Beobachtung von einer anderen Arbeitsgruppe vereinbar, dass eine intensive körperliche Belastung die Aktivität im periaquäduktalen Höhlengrau (PAG) hemmt – einem wichtigen Zentrum der deszendierenden Schmerzhemmung. Interessanterweise führte dagegen moderate körperliche Aktivität (Spazierengehen) zu einer gesteigerten Aktivität in dieser Hirnregion [5].

Ein anderer möglicher Erklärungsansatz ist die sogenannte „Schwellenhypothese": Diese geht davon aus, dass intensives körperliches Training zu einer Verschiebung der Aktivierungsschwelle der endogenen Schmerzhemmung führt. Demzufolge beansprucht das System der endogenen Schmerzhemmung bei Sportlern insgesamt höhere Stimuli zur Aktivierung als bei Nichtsportlern.

Studien an Sportlern wichtig, um Auswirkungen auf Schmerzwahrnehmung zu explorieren

Einschränkend sollte bei der Interpretation der an Sportlern gewonnenen Ergebnisse beachtet werden, dass Athleten, und insbesondere Leistungssportler, eine selektierte Population sind. Die Frage, ob der Sport selbst zu den zu beobachtenden Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung führt, oder ob nicht die zu beobachtenden Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung eine notwendige Voraussetzung zur Teilnahme am Leistungssport sind, kann im Rahmen solcher Untersuchungen nicht geklärt werden. Allerdings sind prospektive randomisierte Interventionsstudien in diesem Bereich schwierig, teuer und ethisch nicht unbedenklich. Daher sind Untersuchungen an Sportlern dennoch eine wichtige Möglichkeit, um körperliche und psychische Auswirkungen von regelmäßiger körperlicher Aktivität auf die Schmerzwahrnehmung zu explorieren.

Dr. Jonas Tesarz und Prof. Dr. Wolfgang Eich, Allgemeine Innere Medizin & Psychosomatik, Universitätsklinikum Heidelberg

Literatur

1 Inanici F, Ozdemir O, Aydog T et al. The frequency of fibromyalgia in sport professionals. Rheumatol Int 2011; 31: 1121–1122
2 Tesarz J, Schuster AK, Hartmann M et al. Pain perception in athletes compared to normally active controls: a systematic review with meta-analysis. Pain 2012; 153: 1253–1262
3 Koltyn KF. Analgesia following exercise: a review. Sports Med 2000; 29: 85–98
4 Tesarz J, Gerhardt A, Schommer K et al. Alterations in endogenous pain modulation in endurance athletes: An experimental study using quantitative sensory testing and the cold-pressor task. Pain 2013; [Epub ahead of print]
5 Scheef L, Jankowski J, Daamen M et al. An fMRI study on the acute effects of exercise on pain processing in trained athletes. Pain 2012; 153: 1702–1714

Donnerstag, 19. September 2013

Schmerzmedizin in der Rheumatologie – Gedächtnisprozesse, zirkadiane Rhythmik und Wahrnehmung akuter und chronischer Schmerzen
10:45–12:15 Uhr, Saal 3.7 Arnold Schönberg
(11:45–12:15 Uhr: Körperliche Aktivität und Veränderung der Schmerzwahrnehmung)

Neue diagnostische Ansätze: Biomarker der Zukunft

Biomarker als diagnostische Hilfen bei rheumatologischen Erkrankungen wertvoll

T. Witte

Die Bestimmung von Autoantikörpern als Biomarker von Erkrankungen ist in keiner medizinischen Fachrichtung so etabliert wie in der Rheumatologie. Rheumafaktoren wurden bereits 1940 erstmals bestimmt, und seitdem wurde eine Vielzahl weiterer Biomarker identifiziert. Sie werden in erster Linie in der Diagnostik genutzt, zum Beispiel von Kollagenosen (antinukleäre Antikörper, Antikörper gegen dsDNA[1], Sm[2], SS-A[3], SS-B[3], Scl70[4], CENP-B[5], Jo1[6]), der rheumatoiden Arthritis (RA; Rheumafaktoren, ACPA[7]) oder von Vaskulitiden (ANCA[8], Kryoglobuline). Autoantikörper spielen zum Teil ebenfalls in der Pathophysiologie der Krankheiten eine Rolle, wie zum Beispiel die Anti-GBM[9]-Antikörper, die an Kollagen-Typ-IV der Basalmembranen der Glomerula und der Alveolen binden und anschließend eine Immunreaktion auslösen, berichtet Prof. Torsten Witte, Hannover.

Ein bedeutender Aspekt der aktuellen Biomarkerforschung ist zudem die Identifizierung prognostischer Marker, insbesondere um das Ansprechen auf teure Biologika vorhersagen zu können und so die Kosten und die Nebenwirkungen von unwirksamen Therapien zu vermeiden. Rheumafaktoren und ACPA dienen als Prädiktoren für ein besseres Ansprechen von RA-Patienten auf Rituximab. Es besteht jedoch immer noch ein erheblicher Bedarf an weiteren Biomarkern als diagnostische Hilfen bei schwierigen Differenzialdiagnosen und als Prädiktoren für den Krankheitsverlauf oder das Ansprechen auf Medikamente.

Biomaterialbanken: Voraussetzung für die Identifikation von neuen Markern

Um neue Biomarker identifizieren zu können, sind in erster Linie Serumbanken von gut charakterisierten Patienten erforderlich. Die Etablierung solcher Biomaterialbanken wurde in Deutschland ab dem Jahr 2000 entscheidend durch das Kompetenznetz Rheuma vorangetrieben, sodass heute umfangreiche Banken mit Materialien von Patienten mit RA, Kollagenosen, Spondyloarthritis und Vaskulitiden vorliegen. In der Zwischenzeit wurden auch die Technologien zur schnellen Identifikation neuer Autoantikörper erheblich verbessert. Wir arbeiten mit Protein-Arrays, die mit über 27 000 rekombinanten humanen Proteinen an definierten Positionen beladen sind. Solche Arrays können mit dem Serum eines Patienten inkubiert werden, für dessen Erkrankung ein neuer diagnostischer oder prognostischer Marker entdeckt werden soll. Mithilfe einer Farbreaktion (ECL[10]-Chemilumineszenz) kann anschließend die Bindung von Autoantikörpern dargestellt und das Autoantigen mithilfe seiner Koordinaten auf dem Array identifiziert werden. Wir führen die teure Methodik nur als Screeninguntersuchung durch – in der Regel an 4 Patienten. Die Autoantigene, die von mindestens 3 der 4 Patientenseren erkannt wurden, lassen wir anschließend als rekombinante Proteine synthetisieren und etablieren damit einen ELISA[11]. Mit dieser preisgünstigen Technologie können nachfolgend große Serumbanken untersucht werden, um die Sensitivität und Spezifität der neuen Autoantikörper zu bestimmen.

Projekt 1: Biomarker für die Riesenzellarteriitis

Als erstes Projekt suchten wir nach einem Biomarker für die Riesenzellarteriitis. Mithilfe der Protein-Arrays identifizierten wir Antikörper gegen Ferritin bei den Patienten mit aktiver, noch unbehandelter Vaskulitis. In ELISAs mit rekombinantem Antigen beziehungsweise später mit Peptiden aus dem N-terminalen Bereich des Ferritins konnten diese Daten bestätigt werden. Bei insgesamt 93 % der Patienten mit aktiver, unbehandelter Riesenzellarteriitis beziehungsweise mit ähnlich hoher Sensitivität auch bei der Polymyalgia rheumatica lagen die neuen Autoantikörper vor, jedoch nur bei etwa 10 % der Patienten mit Differenzialdiagnosen (RA, Malignome, chronische Infektionen) und nur bei 1 % der Blutspender [1].

Projekt 2: Biomarker der axialen Spondyloarthritis

Als zweites Projekt suchten wir nach einem Biomarker der axialen Spondyloarthritis (SpA). Die Diagnostik dieser Erkrankung ist im Frühstadium schwierig, da das konventionelle Röntgenbild in diesem Stadium in der Regel noch keine Sakroiliitis zeigt. Wir fanden mithilfe der Protein-Arrays Antikörper gegen CD74, das auf allen antigenpräsentierenden Zellen exprimiert wird. CD74 hat einige Homologien mit Proteinen von Darmbakterien und dient als Rezeptor für das Zytokin „macrophage migration inhibitory factor“ (MIF), das Monozyten aktivieren kann. Antikörper gegen CD74 könnten daher theoretisch an der Pathophysiologie der SpA durch Aktivierung von Monozyten und deren Produktion proinflammatorischer Zytokine beteiligt sein. Wir führten daher umfangreiche Studien mit ELISAs durch und fanden Antikörper gegen CD74 bei über 90 % der SpA-Patienten im ersten Jahr der Erkrankung und bei noch etwa 60 % in der Spätphase [2]. Daher untersuchen wir jetzt in einer multizentrischen Studie den Stellenwert der neuen Autoantikörper als diagnostische Marker der frühen axialen SpA.

Wo liegen die Möglichkeiten der neuen Technologie der Protein-Arrays?

Die Möglichkeiten der neuen Technologie der Protein-Arrays geben uns die Hoffnung, auch in der nahen Zukunft weitere Biomarker zu identifizieren und damit die Diagnostik entzündlich-rheumatischer Erkrankungen zu vereinfachen. In laufenden Projekten suchen wir beispielsweise nach Markern für das Sjögren-Syndrom, die Sarkoidose, den adulten Morbus Still oder für die koronare Herzerkrankung bei Patienten mit RA.

Solche Studien sind immer nur mit der Unterstützung der Kollegen möglich, die bereits Serumbanken etablierten oder in Kooperationen neu etablieren und dabei umfangreiches Datenmaterial der Patienten analysieren. Für diesen vorbildlichen Einsatz, der am Ende den Patienten und uns Rheumatologen in der klinischen Tätigkeit zugutekommt, möchte ich allen Kooperationspartnern ganz herzlich danken.

Prof. Dr. Torsten Witte, Klinik für Immunologie und Rheumatologie, Medizinische Hochschule Hannover

[1] dsDNA = Doppelstrang-DNA
[2] Sm = Smith
[3] SS-A, SS-B = Sjögren's syndrome A, B
[4] Scl70 = Scleroderma 70 kDa
[5] CENP-B = Centromer-Protein-B
[6] Jo1 = John-1
[7] ACPA = anti-citrullinated peptide/protein antibodies
[8] ANCA = antineutrophile zytoplasmatische Antikörper
[9] GBM = glomeruläre Basalmembran-Antikörper
[10] ECL = Elektrochemilumineszenz
[11] ELISA = Enzyme Linked Immunosorbent Assay

Literatur

1 Baerlecken NT, Linnemann A, Gross WL et al. Association of ferritin autoantibodies with giant cell arteritis/polymyalgia rheumatica. Ann Rheum Dis 2012; 71: 943–947
2 Baerlecken NT, Nothdorft S, Stummvoll GH et al. Autoantibodies against CD74 in spondyloarthritis. Ann Rheum Dis 2013; [Epub ahead of print]

Freitag, 20. September 2013

Neue diagnostische Ansätze
15:00–16:30 Uhr, Saal 3.7 Arnold Schönberg
(16:05–16:30 Uhr: Biomarker der Zukunft)

Impressum

Redaktionsleitung
Stephanie Schikora (V.i.S.d.P.)
Tel. 0711/8931-440

Redaktion
Simone Müller
Tel. 0711/8931-416

Herstellung & Layout
Wolfgang Eckl

Verantwortlich für den Anzeigenteil
Thieme.media
Pharmedia Anzeigen- und Verlagsservice GmbH
Conny Winter (Anzeigenleitung)
Rüdigerstraße 14, 70469 Stuttgart
oder
Postfach 30 08 80, 70448 Stuttgart
Tel.: 0711/8931-509
Fax: 0711/8931-563
Conny.Winter@pharmedia.de
Zurzeit gilt Anzeigenpreisliste Nr. 11, gültig seit 1.10.2012

Druck
Grafisches Centrum Cuno, Calbe

Verlag
Karl Demeter Verlag
im Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart

Die Beiträge unter der Rubrik „Forum der Industrie“ stehen nicht in Zusammenhang mit den wissenschaftlichen Inhalten der Kongresszeitung. Die Rubrik „Forum der Industrie“ enthält Beiträge, die auf Unternehmensinformationen basieren und erscheint außerhalb der Verantwortung des Kongresspräsidiums.

Mannheim

Quelle: Mannheimer Kongress- und Touristik GmbH

Alte Feuerwache

Wasserturm

Nationaltheater

Sehenswertes

Planetarium
Etwa 280 Zuschauer fasst das Planetarium in Mannheim. In den vergangenen Jahrzehnten wurden zahlreiche technische Neuerungen installiert. Durch die jüngste Errungenschaft, das „Universarium“, können die Sterne nun absolut realistisch dargestellt werden.

Reiss-Engelhorn-Museen
Zum Komplex der Reiss-Engelhorn-Museen gehören das Museum für Kunst-, Stadt- und Theatergeschichte (Zeughaus C 5), das Museum für Archäologie und Völkerkunde (Neubau D 5) sowie das Museum für Naturkunde.

Capitol
Das Capitol ist aus der Kulturszene Mannheims nicht mehr wegzudenken. Filme, Konzerte, Musicals usw. gehören zum Programm.

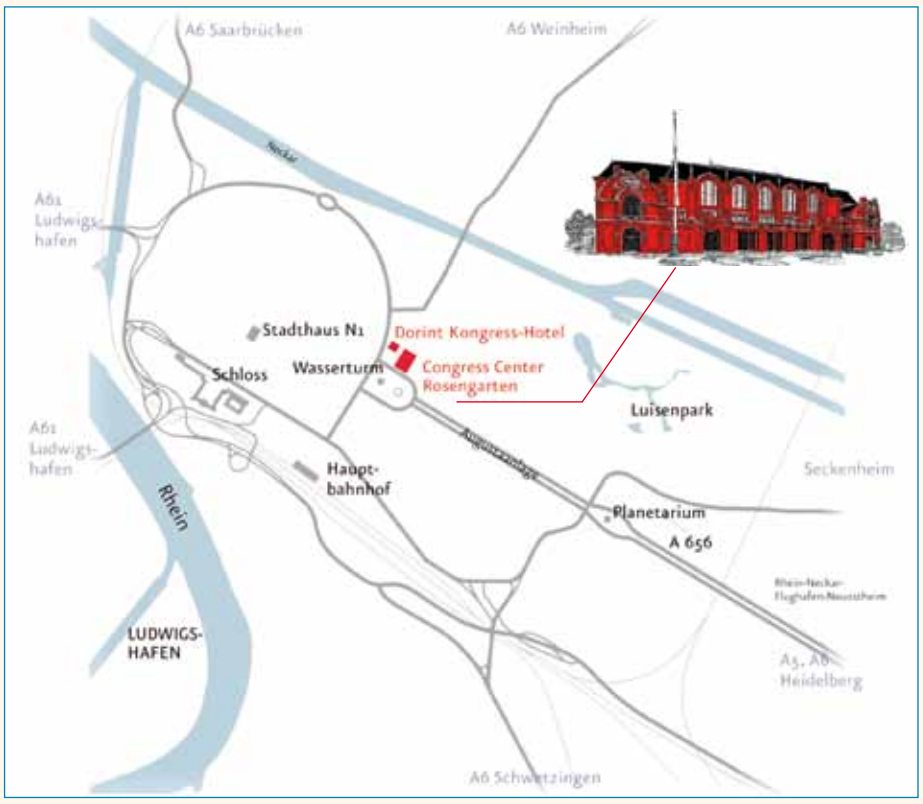
Paradeplatz
Mitten in Mannheim, der „Quadrate-Stadt“, befindet sich der Paradeplatz mit einem aufwendig restaurierten Brunnen.

Nationaltheater
Unter anderem wurden hier 1782 „Die Räuber“ von Friedrich Schiller uraufgeführt. Mit Oper, Schauspiel und Ballett erringt das in den 1950er-Jahren neu erbaute Haus immer wieder überregionale Erfolge.

Rosengarten
Der Mannheimer Rosengarten ist heute eines der wichtigsten europäischen Kongresszentren. Der 1903 errichtete Jugendstilbau (die Pläne lieferte der Architekt Bruno Schmitz) befindet sich mitten in der Stadt am Wasserturm.

Wasserturm
Wahrzeichen der Stadt ist der Wasserturm. Er erhebt sich an der höchsten Stelle des Friedrichsplatzes. Der etwa 60 Meter hohe Turm aus gelbem Sandstein wurde Ende des 19. Jahrhunderts nach Plänen des Architekten Gustav Halmhuber im römischen Monumentalstil fertiggestellt.

Kunsthalle
Die Kunsthalle beherbergt eine der wichtigsten Galerien mit Plastiken und Gemälden des 19. und 20. Jahrhunderts, schwerpunktmäßig französische und deutsche Exponate. Der rote Sandsteinbau wurde 1907 als Ausstellungsgebäude zur 300-Jahr-Feier der Stadt errichtet.



© m:con - mannheim:congress GmbH

Filmfestival Mannheim
Seit 1952 ist Mannheim Schauplatz der Internationalen Filmwochen.

Kulturmeile
Ein Museum der besonderen Art ist die Kulturmeile. Zu sehen sind Kunstwerke (Skulpturen, kulturelle Einrichtungen, Galerien, verschiedene Sehenswürdigkeiten) unter freiem Himmel. Ausgangspunkt ist „Die große Mannheimerin“, eine fast 13 Meter hohe Plastik.

Schloss
Errichtet wurde das Mannheimer Schloss in der Zeit von 1720–1760 unter den Kurfürsten Carl Philipp und Carl Theodor. Die großzügig gestaltete Barockanlage (die größte in Deutschland) spiegelt eindrucksvoll das politische Selbstbewusstsein der damaligen Regentschaft wider. Heute ist es vor allem die Universität Mannheim, die den Großteil des Schlosses „belegt“.

Kulturzentrum Alte Feuerwache
In den Jahren 1911 und 1912 wurde das Gebäude der Hauptfeuerwache im neubarocken Stil am Alten Messplatz errichtet. 1979 bzw. 1980 erfolgte dann der Umbau zu einem Kultur- und Kommunikationszentrum. Im 8-seitigen Turm haben heute Künstler ihre Ateliers.

Museumsschiff
Am Neckarufer zwischen Innenstadt und Hafen liegt das Museumsschiff, ein historischer Raddampfer. Er ist sowohl Ausstellungsobjekt als auch Ausstellungsort.

Genießenswertes

Eddes Restaurant Reblaus im Weber-Hotel
Frankenthalerstraße 85, 68307 Mannheim
Tel.: 0621/787791, Fax: 0621/772200
Öffnungszeiten: Mo Ruhetag, Di–Fr 11:30–14:00 Uhr und 17:00–24:00 Uhr, So- u. Feiertage 11:00–24:00 Uhr

China-Palast
Theodor-Heuss-Anlage 19, 68165 Mannheim
Tel.: 0621/3247599
Fax: 0621/3247525
Öffnungszeiten: 11:30–15:00 Uhr und 17:30–23:30 Uhr, kein Ruhetag

Restaurant Lounge Bar C Five
C 5, 68159 Mannheim
Tel.: 0621/1229550
Öffnungszeiten: Mo–Sa 11:00–24:00 Uhr, So 11:00–18:00 Uhr

Andechser
N 2, 10, 68161 Mannheim
Tel.: 0621/101618, Fax: 0621/22341
Öffnungszeiten: tgl. ab 10:30 Uhr

Woanders
Krappmühlstr. 33, 68165 Mannheim
Tel./Fax: 0621/4316597
Öffnungszeiten: Mo–Sa 17:00–22:00 Uhr; So auf Vorbestellung

Le Corange
O 5, 9–12, 68161 Mannheim
Tel.: 0621/1671133, Fax: 0621/1671145
Öffnungszeiten: Mo–Sa 12:00–14:00 Uhr und 18:00–22:00 Uhr

Da Pino Zwei Hasen
Bellenstr. 36, 68163 Mannheim
Tel.: 0621/822602
Öffnungszeiten: tägl. von 18:00–24:00 Uhr

Erlebenswertes

HEIDELBERG

Shona-Art: Steinskulpturen aus Zimbabwe
(Ausstellung)
01.07.2012–30.09.2013
Zoo, Tiergartenstr. 3

Fotofestival
14.09.2013–10.11.2013
Altstadt

Anatomie in Heidelberg gestern und heute
(Ausstellung)
24.04.2013–16.02.2014
Universitätsbibliothek
Plöck 107

Über den Dächern der Stadt zum Schloss
(Führung)
18.09.2013; 20:15 Uhr
Universitätsplatz Altstadt

Flohmarkt
21.09.2013; 06:00–14:00 Uhr
Messplatz
Kirchheimer Weg

MANNHEIM

Die Wittelsbacher am Rhein
08.09.2013–02.03.2014
Reiss-Engelhorn-Museen
C5

Bodo Wartke: Klaviersdelikte
(Kleinkunst & Kabarett)
21.09.2013; 20:00 Uhr
Capitol
Waldhofstr. 2

Total Recall
(nacherzählte Filme)
21.09.2013; 20:00 Uhr
Alte Feuerwache
Brückenstraße 2

Musical rocks
(Musical)
21.09.2013; 20:00–22:30 Uhr
Das m:con Congress Center Rosengarten

Die Geschichte der Arbeiterbewegung
(Ausstellung)
01.02.–30.09.2013
TECHNOSEUM
Museumstr. 1

Stadtrundfahrt Mannheim
21.09.2013; 10:30 Uhr
Kaiserring/Friedrichsring, ggü. Fußgängerzone „Planken“, am Schild „Treffpunkt“

Stadtrundgang Mannheim
21.09.2013; 14:30 Uhr
Kaiserring/Friedrichsring, ggü. Fußgängerzone „Planken“, am Schild „Treffpunkt“