

42. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh)
28. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie (DGORh)
24. Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR)

Current congress

CCD Düsseldorf Congress Center

17.–20. September 2014



© Düsseldorf Marketing & Tourismus GmbH

12 Geschlechtsspezifische Therapie

Geschlechtsspezifische Unterschiede spielen in der Rheumatologie unter anderem für die individuelle Therapieentscheidung eine große Rolle. Es gibt nicht nur Unterschiede in der Aggressivität der Erkrankungen, sondern auch geschlechtsspezifische Komorbiditäten, die eine entsprechend adaptierte Therapie sinnvoll machen.

16 Rheumatoide Arthritis

Bei der rheumatoiden Arthritis konnte exemplarisch gezeigt werden, dass die Umsetzung von Prinzipien wie „tight control“ und „treat to target“ mit einem besseren Langzeitergebnis assoziiert ist. Doch was kann die Therapie dann noch verbessern?

21 Düsseldorf

Die Landeshauptstadt von Nordrhein-Westfalen ist ein idealer Ort, um auf Achse zu sein: Neben zahlreichen Museen und Galerien laden die grünen Parkflächen und das Rheinufer zum Flanieren und Entspannen ein.

© Düsseldorf Marketing & Tourismus GmbH

Liebe Kolleginnen und Kollegen, sehr geehrte Damen und Herren,

wir freuen uns sehr, Sie im Namen der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) vom 17. bis 20. September 2014 zum 42. Kongress der DGRh in Düsseldorf begrüßen zu dürfen, der wie in den Jahren zuvor gemeinsam mit der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädische Rheumatologie (DGORh) sowie der Wissenschaftlichen Jahrestagung der Gesellschaft für Kinder- und Jugendrheumatologie (GKJR) stattfindet.

Wie jeder Gastgeber verfolgen wir mit der Einladung ins Rheinland natürlich Absichten, Ziele, Wünsche und möglicherweise sogar Träume – für uns alle. Auch in diesem Jahr wollen wir Ihnen mit dem Kongress einen wundervollen Rahmen für einen intensiven, offenen und auch vertraulichen Austausch unter Freunden und Kollegen bieten. Für Ihr geistiges Wohl bereiten wir Ihnen einen bunten Strauß von Themen, die uns Rheumatologen wichtig sind, und auch solchen, die uns immer wieder herausfordern, und über die wir uns stetig gerne austauschen. Die Schwerpunktthemen des diesjährigen Kongresses umfassen dabei:

- Bewegung,
- Gender,
- Ideen & Visionen und
- Transition.

Die ausgewogene Mischung aus gesicherter Qualität und Vision ist unsere Strategie, gewürzt mit Highlights, die uns als Präsidenten der DGRh, der DGORh und der GKJR besonders am Herzen liegen. Dabei kommt es uns auch darauf an, unsere Gemeinsamkeit in der Forschung und der Versorgung von „Rheuma“ zu zeigen. Das wird gerade an Themen wie Bewegung und Transition deutlich. Zusammen Ideen und Visionen zu entwickeln, ist die Basis für eine bessere Zukunft für Menschen mit Rheuma.

Neben dem Kongressprogramm hat darüber hinaus auch die Stadt Düsseldorf einiges zu bieten: Nach einem Bummel durch die Altstadt ist die Rheinuferpromenade der richtige Ort, um zu flanieren und es sich gut gehen zu lassen. Zudem lohnt sich ein Besuch des Geburtshauses Heinrich Heines, des wohl berühmtesten Bürgers der Stadt.

Was immer Sie von unserem Angebot rund um den Kongress am meisten bewegt: Genießen Sie das Fest der Rheumatologen in Düsseldorf und gehen Sie erfüllt von bleibenden Eindrücken. Stehen Sie daneben gemeinsam mit uns unserem medizinischen Nachwuchs, den wir aufs Herzlichste begrüßen, liebevoll, offen und kompetent zur Verfügung. Ihnen wünschen wir nun spannende und anregende Kongresstage mit vielen Diskussionen und neuen Erkenntnissen!

Ihre
Kongresspräsidenten

Prof. Dr. Matthias Schneider
Dr. Christine Seyfert
PD Dr. Hans-Jürgen Laws



Prof. Dr. Matthias Schneider
Präsident der DGRh



Dr. Christine Seyfert
Präsidentin DGORh



PD Dr. Hans-Jürgen Laws
Präsident GKJR

Donnerstag, 18. September 2014

von bis	Raum 1	Raum 2	Raum 3	Raum 16/17	Raum 15	Raum 6	Raum 8	Raum 5	Raum 7a	Raum 7b	Raum 28	Raum 18	Raum 26	Raum 27	Raum 01	Raum 02
08.00-08.45								Frühstücks-gespräch		Frühstücks-gespräch						
09.00-10.30	Die Biologica refractäre Synovialitis – rebellisches Gelenk?								09.00–16.00 Study Nurse				09.00–18.00 Studentenprogramm			
10.45-12.15		WIN: Infekt-assoziierte Arthritis	Was macht der Rheumatologe falsch bei...	Rheumadocs – junges Netzwerk in der Rheumatologie	Abstract-session I	Das Rheumazentrum Rhein-Ruhr stellt sich vor	Zu Risiken und Nebenwirkungen - Neues zur Arzneimittelsicherheit	Microbiota in autoimmunity								
12.15-13.15														11.15 - 13.15 Uhr Pressekonferenz		
13.15-14.45		Aktuelles zur Biologika-Therapie	Frühziel Remission – die Zukunft der RA-Therapie	RA Therapie 2.0: Anspruch = Wirklichkeit?							Zwei Seiten einer Erfolgsgeschichte: Zufriedenheit bei Arzt und Patient unter TNF-Blockern MSD					
15.00-16.30		WIN: Kollagenosen	Neues vom Fibromyalgie-Syndrom	Was wird aus juvenilen Erkrankungen im Erwachsenenalter?	Abstract-session II	Crosstalk of neurons and inflammatory cells	Rheumatologie und Haut im Kinder- und Jugendalter	Epigenetic regulation of inflammation								
16.45-18.15					Systemische Sklerose - Management von vaskulären Manifestationen	Ein Brückenschlag von rheumatischem Fieber bis Rheuma - neue Perspektiven	Autoinflammation 2014, was haben wir gelernt?				Lupus-Therapie 2014 - aktiv, vorausschauend, gemeinsam, zielgerichtet	Psoriasis Arthritis - Rheumatologie und Dermatologie im Dialog		Gicht als Symptomatische Hyperurikämie und System-erkrankung	Gelenkkontrakturen/Gelenksteifigkeit „Knifflige Fälle aus der Praxis, für die Praxis“	Hypophosphatasie - Wichtige Differentialdiagnose bei muskuloskeletalen Beschwerden
					Actelion	Sobi	Novartis				GSK	Celgene		Berlin-Chemie	Genzyme	Alexion
18.30-20.00			Mitgliederversammlung DGRh													

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

Großgefäßvaskulitiden

Diagnostik und Therapie



W. A. Schmidt

Großgefäßvaskulitiden sind durch granulomatöse Entzündungen der großen Arterien gekennzeichnet. Einen kurzen Ausblick zur Diagnostik und Therapie gibt hier Prof. Wolfgang A. Schmidt, Berlin.

- Fühlt sich der Patient krank, gegebenenfalls mit Morgensteifigkeit und/oder Gewichtsabnahme?
- Bestehen Symptome einer Polymyalgia rheumatica?
- Sind Sehstörungen (Amaurosis fugax, Doppelbilder) aufgetreten?
- Sind die Temporalarterien derb geschwollen, pulsreduziert und/oder schmerzhaft?
- Liegt eine Blutdruckdifferenz vor? Sind periphere Pulse tastbar?

Großgefäßvaskulitiden beinhalten die folgenden Entitäten:

- die klassische Arteriitis temporalis mit Vaskulitis der Temporalarterien,
- die Riesenzellarteriitis (RZA) großer Gefäße mit zusätzlichem oder ausschließlichem Befall extrakranieller Arterien wie der Aorta oder der Arteria axillaris,
- die isolierte Aortitis und
- die Takayasu-Arteriitis mit Auftreten bis zum 40. Lebensjahr und längerem sowie in der Regel komplizierterem Krankheitsverlauf.

Anamnese und klinischer Befund geben wichtige diagnostische Hinweise

Wie bei den meisten rheumatologischen Erkrankungen können bei Verdacht auf eine RZA die Anamnese und der klinische Befund bereits wesentliche diagnostische Hinweise geben:

- Ist akut ein neuer, beidseitiger, andauernder Kopfschmerz, gegebenenfalls mit Kieferschmerz aufgetreten?

Entzündungsparameter wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das C-reaktive Protein (CRP) sind fast immer deutlich erhöht. Es gibt keine spezifischen Laboruntersuchungen.

Die RZA kann häufig histologisch gesichert werden

Die RZA kann häufig histologisch gesichert werden. Allerdings verdrängen eindeutige bildgebende

Befunde zunehmend die Temporalarterienbiopsie, die lediglich eine diagnostische Aussage über einen kurzen Arterienabschnitt bei einer inzwischen als generalisiert angesehenen Erkrankung bieten kann. Damit wird die Bildung sensitiver als Temporalarterienbiopsie [1]. Bildgebend lassen sich homogene Wandeschwellungen und sanft begrenzte Stenosen darstellen. Bildgebende Verfahren, die zur Verfügung stehen, sind in Tabelle 1 abgebildet:

„Fast Track Clinics“ etablieren sich zunehmend

Zunehmend etablieren sich „Fast Track Clinics“, die Patienten mit Verdacht auf eine RZA werktäglich innerhalb von 24 Stunden sehen. Dabei werden sie von einem Rheumatologen klinisch untersucht und zumindest an Temporal- und Axillararterien sonografiert. Bei Diagnosestellung wird umgehend eine Glukokortikoidtherapie eingeleitet. Es gibt Hinweise, dass seit Einfüh-

rung solcher Expresskliniken durch eine frühere Diagnosestellung die Rate der Erblindungen sinkt [2].

Therapeutisch stehen Glukokortikoide im Mittelpunkt

Therapeutisch stehen weiterhin die rasch und zuverlässig wirksamen Glukokortikoide im Mittelpunkt. Begonnen wird mit 40–70mg/Tag Prednisolon per os. Die Dosis kann zwischen 5mg (bei niedrigerer Startdosis) beziehungsweise 10mg/Woche bis 20mg/Tag, danach um 2,5mg/Woche bis 10mg/Tag und dann um 1mg/Monat reduziert werden. Bei Schüben muss in der Regel die Dosis nur um etwa 2 Stufen erhöht werden. Andernorts wird die Dosis langsamer reduziert, wodurch jedoch glukokortikoidbedingte Nebenwirkungen häufiger auftreten. Bei Anwendung des oben genannten Schemas trat bei 106 Patienten innerhalb von 4 Jahren keine Erblindung auf [3]. Erblindungen treten in der Regel bei verzögertem Therapiebeginn auf und erfordern für 3–5 Tage eine intravenöse Therapie von 100–1000mg Prednisolonäquivalent täglich. Azetylsalicylsäure (ASS) 100mg/Tag ist in diesem Fall indiziert. Ob eine ASS-Therapie in jedem Fall bei der Diagnosestellung indiziert ist, ist umstritten [4].

Biologische Basistherapeutika: Studien müssen abgewartet werden

Methotrexat hat eine geringe korticoidsparende Wirkung und kann eingesetzt werden, wenn die Glukokortikoiddosis längerfristig nicht unter die Cushing-Schwelle

gesenkt werden kann. Für andere synthetische Basistherapeutika besteht keine ausreichende Evidenz. TNF- α -Inhibitoren (TNF: Tumornekrosefaktor) sind unwirksam. Die Ergebnisse von prospektiv kontrollierten Studien mit biologischen Basistherapeutika wie Tocilizumab und Abatacept müssen abgewartet werden, bevor allgemeine Therapieempfehlungen hierzu gegeben werden können.

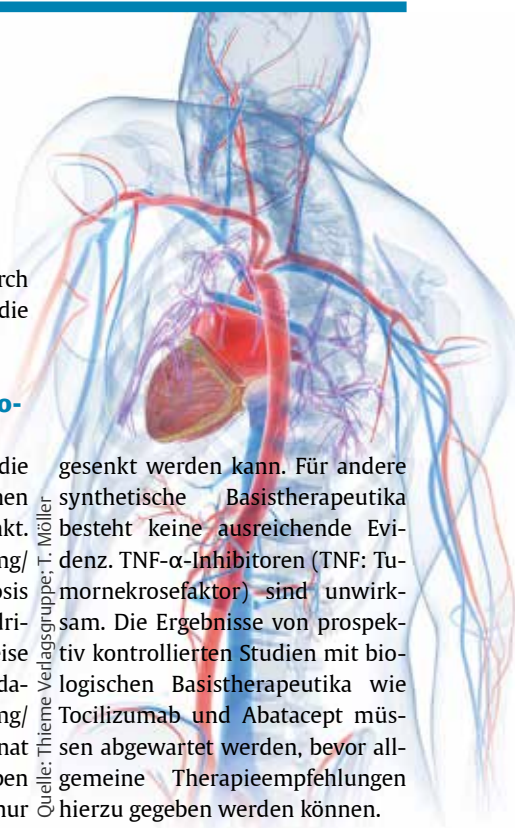
Prof. Dr. Wolfgang A. Schmidt, Immanuel Krankenhaus Berlin, Rheumaklinik Berlin-Buch

Literatur

- 1 Schmidt WA. Role of ultrasound in the understanding and management of vasculitis. Ther Adv Musculoskelet Dis 2014; 6: 39–47
- 2 Diamantopoulos AP. The „Fast track“ giant cell arteritis outpatient clinic: A useful tool to reduce the morbidity of disease? Ann Rheum Dis 2013; 72 (Suppl3): A122
- 3 Schmidt WA, Moll A, Seifert A et al. Prognosis of large-vessel giant cell arteritis. Rheumatology 2008; 47: 1406–1408
- 4 Martínez-Taboada VM, López-Hoyos M, Narvaez J et al. Effect of antiplatelet/anticoagulant therapy on severe ischemic complications in patients with giant cell arteritis: A cumulative meta-analysis. Autoimmun Rev 2014; 13: 788–794

Freitag, 19. September 2014

Diagnostik und Therapie der Vaskulitiden
10:45–11:15 Uhr, Raum 2
(10:45–11:05 Uhr: Großgefäßvaskulitiden)



Lupus-Therapie 2014 – aktiv, vorausschauend, gemeinsam, zielgerichtet

Die Einführung von Belimumab im Jahr 2011 hat das Therapiefenster für Patienten mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) weit geöffnet. Das SLE-Management veränderte sich von einem durch Induktionstherapien geprägten reaktiven Modus hin zu einem aktiven Modus, der eine langfristige Erhaltungstherapie ermöglicht. Rheumatologen konnten fortan proaktiv handeln, anstatt auf den nächsten Schub zu warten und längerfristige Behandlungsziele definieren. Doch noch lange sind nicht alle Hürden überwunden und gerade in der Interaktion zwischen Arzt und Patient besteht noch Verbesserungsbedarf.

Ein Knackpunkt bei der richtigen Therapieentscheidung ist, dass SLE-Patienten ihre Krankheits-symptome tatsächlich offenlegen. Nach der internationalen Umfrage („ROPER-Survey“) [1] ist dies leider nur unzureichend der Fall. Zudem wissen viele Patienten gar nicht so genau wie sie ihren Gesundheitszustand beschreiben sollen. Fatigue kann sehr belastend für sie sein, ist aber oft schwer in Worte zu fassen. Ein offener und ehrlicher Dialog zwischen Arzt und Patient ist daher für den Therapieerfolg entscheidend. Trägt der Patient die Therapieentscheidung mit, verbessert sich die Adhärenz maßgeblich und damit der Erfolg der Behandlung.

Gemeinsam agieren – mit dem Patienten mehr erreichen

Das Management von SLE ist von verschiedenen Ansichten und Missverständnissen in der Arzt-Patient-Beziehung geprägt. Ein Patient erlebt aufgrund seiner chronischen Erkrankung ein verändertes Selbstbild, fühlt sich isoliert und der Verlust persönlich bedeutsamer Lebensentwürfe kann ihm zu schaffen machen. Möglicherweise führt dies zu einem Verlust der sozialen Identität als unabhängiger Erwachsener und schließlich zu einer Depression. Daher geht es nicht nur darum die Krankheitsaktivität anhand von zum Beispiel Scores zu monitorieren, sondern stets auch die Gesamtgesundheit des Patienten im Blick zu behalten.

Zielgerichtet eingreifen – Fokus auf die Krankheitsaktivität

Zum Standard-Armentarium beim SLE zählen Glukokortikoide, Antimalariamittel, nichtsteroidale Antirheumatika sowie diverse immunsuppressiv wirkende Präparate. All diese Medikamente wurden allerdings für andere Erkrankungen entwickelt, sind aber auch bei SLE wirksam. Belimumab (Benlysta®) ist die erste spezifische Therapie, die eigens zur Behandlung des SLE entwickelt und zugelassen wurde. Es ist indiziert als Zusatztherapie bei erwachsenen Patienten mit aktivem, au-

toantikörperpositivem SLE, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität (z.B. positiver Test auf Anti-dsDNA-Antikörper und niedriges Komplement) aufweisen [2].

Im Kern der Therapie geht es um eine dauerhafte Kontrolle der Krankheitsaktivität. Dadurch findet auch perspektivisch ein Umdenken von einer induktionsgetriebenen zu einer langfristig stabilisierenden Erhaltungstherapie statt.

„Real-life“-Daten untermauern Evidenz von Belimumab [3]

Dass sich Belimumab mittlerweile auch jenseits klinischer

Studien im Praxisalltag bewährt hat, zeigen die Ergebnisse der deutschen, multizentrischen, retrospektiven Beobachtungsstudie OBSERVE¹. In diese wurden 102 neu auf Belimumab eingestellte SLE-Patienten (91% Frauen, im Mittel 42,5 Jahre) mit in der Regel moderater bis schwerer Krankheitsaktivität (60 bzw. 25%) und serologisch aktivem SLE (70% niedriges C3/C4, 72% hohe Anti-ds-DNA) aufgenommen. Nach 6 Monaten führte Belimumab bei 78, 42 und 9% der Patienten (n=96) nach Beurteilung der Prüfarzte zu einer Verbesserung des klinischen Ge-

samtansprechens um ≥ 20 , ≥ 50 beziehungsweise $\geq 80\%$. Im Einklang mit den T2T-Empfehlungen ging die verbesserte Krankheitskontrolle nicht mit einer erhöhten Therapietoxizität einher. Markante Reduktion des Steroidbedarfs: $-5,8$ mg/Tag bei allen Patienten sowie $-8,9$ mg/Tag bei Teilnehmern mit einer initial hohen Dosis $\geq 7,5$ mg/Tag.

Literatur

- 1 Im Internet: <http://www.usinlupus.com/content/dam/usinlupus/pdf/TUilRoperSurveyDownloadable.pdf> (Stand: 17.07.2014)
- 2 Fachinformation Benlysta®, April 2014

Weitere wissenschaftliche Informationen gibt es beim SLE-Symposium

Lupus-Therapie 2014 – aktiv, vorausschauend, gemeinsam, zielgerichtet

Donnerstag, 18. September 2014
16:45–18:15 Uhr
Raum 28

M. Aringer, Dresden (Vorsitz)
S. Clever, Hamburg
M. Schneider, Düsseldorf
A. Schwarting, Mainz/Bad Kreuznach

- 3 Schwarting A et al. Ann Rheum Dis 2014; 73: 578–79

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

¹ OBSERVE = Evaluation Of Use of Belimumab in Clinical Practice Settings

Freitag, 19. September 2014

von bis	Raum 1	Raum 2	Raum 3	Raum 16/17	Raum 18	Raum 6	Raum 8	Raum 15	Raum 5	Raum 26	Raum 28
08.00-08.45							Frühstücksgespräch		Frühstücksgespräch		
09.00-10.30	Familienplanung und Schwangerschaft: Was muss der Rheumatologe heute wissen?									09.00-18.00 Studentenprogramm	
10.45-12.15		WIN: Diagnostik und Therapie der Vaskulitiden		Rheuma und Arbeit	Laienpotenzial als soziale, politische und ökonomische Ressource im System der Gesundheitssicherung	Das Schultergelenk des Rheumatikers im Zeitalter der Biologika, weiterhin eine Herausforderung?	Kontroversen in der Kinder-rheumatologie	Abstract-session III	B cells in autoimmune diseases		
12.15-13.15											
13.15-14.45			Therapiestrategien in der Rheumatologie – Möglichkeiten und Grenzen UCB	Kombinationstherapie der Rheumatoide Arthritis - Wann? Wie? Warum? AbbVie		Neue Horizonte der Interleukin-Blockade Janssen-Cilag		Multimorbidität bei RA - (un)bekannte Herausforderung für die Praxis Mundipharma			
15.00-16.30		WIN: Kristallarthropathien/Gicht und Osteologie	Was muss der Rheumatologe wissen bei...	ASV als neue sektorübergreifende Patientenversorgung in der Rheumatologie	Schmerzmedizin in der Rheumatologie: Schmerz und Entzündung - Schnittstellen zwischen Immun-system und Nervensystem	Sport trotz, nein, weil Rheuma		Abstractsession IV	Cellular control of inflammation		
16.45-18.15		WIN: SpA	APS und Gerinnung	Benchmark-Workshop zur Behandlungsqualität in der ambulanten und akutstationären Rheumaversorgung	Sitzen ist das neue Rauchen: die Rheumatologie bewegt sich	Ergebnisse nach rheumachirurgischen Operationen		Abstractsession V	Mechanisms of bone destruction - more than can be seen on the X-Ray		
18.30-20.00						Mitglieder-versammlung DGORh					Mitglieder-versammlung BDRh

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

Samstag, 20. September 2014

von bis	Raum 1	Raum 3	Raum 15	Raum 6	Raum 8	Raum 7a	Raum 5	Raum 17	Raum 2	Raum 01	Raum 26
08.00-08.45						Frühstücksgespräch					
09.00-10.30		WIN RA: neue Bilder, neue Ziele und alte Bekannte	Rheumatische Erkrankungen - jenseits medikamentöser Therapie	Rheuma und Reha - alles in Bewegung?	Rheumatologie und Gender	Abstract-session VI	Regulation and deregulation of pathogenic T cells	09.00-17.00 Workshop Schmerztherapie			09.00-16.30 Studentenprogramm
10.45-12.15		WIN: Was, wann, wie? Therapie-Strategien für die Praxis	Neue Therapieempfehlungen der DGRh	Schnittstellenmanagement in der Rheumatologie	Genetik in der Kinderreumatologie	Abstract-session VII	Migration in inflammation	10.00-14.00 Patiententag		Patiententag Aktive Pause	
12.30-14.30	Systemischer Lupus erythematodes									Patiententag Aktive Pause	
15.00-17.00								Workshop			

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

Tocilizumab bei rheumatoider Arthritis: flexible Therapie mit bewährter Wirksamkeit

Zentrales Ziel in der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) ist es, möglichst schnell eine Remission (DAS28 < 2,6) oder eine niedrige Krankheitsaktivität (DAS28 < 3,2) zu erreichen (DAS: Disease Activity Score). Gemäß der aktuellen S1-Leitlinie zur medikamentösen Therapie der RA der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) sollten Patienten dafür nach Diagnosestellung auf eine Behandlung mit einem klassischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (DMARD) eingestellt werden [1]. Bei Patienten, die auch auf eine optimierte DMARD-Strategie nur unzureichend ansprechen, kann bereits nach 3 Monaten der zusätzliche Einsatz eines Biologikums erwogen werden. Spätestens nach 6 Monaten sollten alle Patienten ohne adäquates Therapieansprechen zusätzlich zur DMARD-Therapie ein Biologikum erhalten. Als First-Line-Biologika nach DMARD-Versagen empfehlen die Leitlinien gleichermaßen den IL-6-Rezeptorblocker Tocilizumab (RoACTEMRA®) sowie TNF-alpha-Hemmer und Abatacept (IL: Interleukin; TNF: Tumornekrosefaktor). Bei der Wahl des Biologikums gilt wie für alle Therapieentscheidungen im RA-Management: Neben den rein medizinischen Aspekten und der Krankheitssituation sollten auch die individuellen Wünsche des Patienten berücksichtigt werden, kurz: Die Behandlung muss sich flexibel an die persönlichen Bedürfnisse des Betroffenen anpassen lassen.

Mehr Unabhängigkeit und Flexibilität mit Tocilizumab s.c.

Tocilizumab ist heute im Therapieschema von Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver RA als Standard-Biologikum fest etabliert und hat einen hohen Stellenwert in der Praxis erreicht. Seit der Zulassung vor mittlerweile über 5 Jahren wurden weltweit mehr als 275 000 RA-Patienten mit dem IL-6-Rezeptorblocker behandelt. Die umfassende Erfahrung aus klinischen Studien und dem praktischen Alltag bestätigt Tocilizumab als eine bewährte Therapieoption, die zuverlässige Wirksamkeit mit guter Verträglichkeit verbindet. Darüber hinaus profitieren Patienten und Ärzte von dem besonders flexiblen Therapiemanagement mit Tocilizumab. So ist seit April 2014 neben der intravenösen Darreichungsform zusätzlich eine subkutane Formulierung des IL-6-Rezeptorblockers zugelassen. Die Zulassung stützt sich auf die Ergebnisse der SUMMACTA-Studie: In der randomisierten Phase-III-Studie, in die insgesamt 1262 RA-Patienten eingeschlossen waren, erwiesen sich die subkutane und intravenöse Verabreichung von Tocilizumab jeweils in Kombination mit Methotrexat (MTX) als vergleichbar wirksam und sicher [2]. So zeigte sich unter anderem hinsichtlich des primären Endpunkts – dem ACR20-Ansprechen

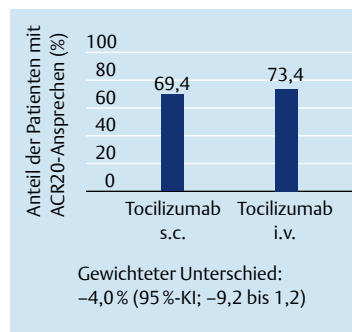


Abb. 1 SUMMACTA-Studie: Vergleichbare Wirksamkeit von Tocilizumab s.c. und i.v. hinsichtlich des Ansprechens nach ACR20-Kriterien (primärer Endpunkt). (ACR = American College of Rheumatology) Quelle: [2]

in Woche 24 (ACR: American College of Rheumatology) – kein relevanter Unterschied unter der Therapie mit den beiden Darreichungsformen (Abb. 1).

Tocilizumab s.c. wird einmal wöchentlich mittels vorgefüllter Fertigspritze in der vom Körpergewicht unabhängigen Dosierung von 162 mg verabreicht [3]. Nach initialer Einweisung durch den Arzt kann sich der Patient Tocilizumab s.c. einfach und schnell selbst spritzen. Gerade für Patienten, die zeitlich möglichst unabhängig von der Therapie leben möchten, ist das ein wichtiger Aspekt. Denn unter der subkutanen Therapie entfallen die regelmäßigen und zeitlich aufwendigen Infusionstermine. Das bedeutet eine deutliche Zeitersparnis und ermöglicht eine einfachere Integration der Therapie in den privaten und beruflichen Alltag des Patienten.

Klinische Realität: rund ein Drittel erhält Biologika-Monotherapie

Biologika sollten möglichst in Kombination mit einem klassischen DMARD – vorzugsweise MTX – eingesetzt werden, so die Empfehlung der DGRh [1]. Im klinischen Alltag erweist sich diese Empfehlung jedoch häufig als problematisch, wie die meisten Rheumatologen aus eigener Erfahrung wissen. Denn vor allem MTX-Unverträglichkeiten beeinträchtigen die Lebensqualität des Patienten und damit die Akzeptanz der Behandlung oftmals so weitreichend, dass ein Absetzen des Präparates notwendig ist. Die Daten des RABBIT-Registers des Deutschen Rheumaforschungszentrums weisen ebenfalls auf diese Problematik hin: Im Praxisalltag erhalten rund 30% der Biologika-Patienten kein begleitendes DMARD [4].

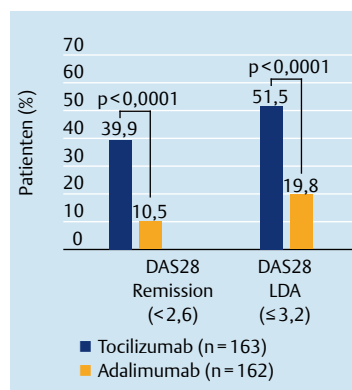


Abb. 3 ADACTA-Studie: Signifikant höhere DAS28-Remissionsrate und niedrige Krankheitsaktivität (LDA) unter Tocilizumab-Monotherapie versus Adalimumab in Woche 24. (DAS = Disease Activity Score, LDA = Low Disease Activity) Quelle: [6]

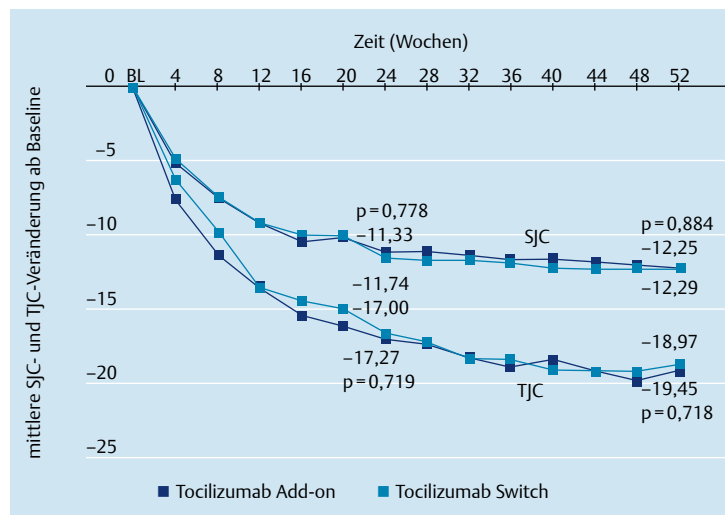


Abb. 2 ACT-RAY-Studie: Vergleichbare Reduktion der geschwollenen (SJC) und schmerzhaften Gelenke (TJC) unter Tocilizumab/MTX und Tocilizumab-Monotherapie. Quelle: [5]

zentrum weisen ebenfalls auf diese Problematik hin: Im Praxisalltag erhalten rund 30% der Biologika-Patienten kein begleitendes DMARD [4].

S1-Leitlinie empfiehlt Tocilizumab als erste Wahl für Monotherapie

Für Patienten, bei denen ein begleitendes DMARD zu ihrem Biologikum keine Option ist, ist in der aktuellen S1-Leitlinie der DGRh eine klare Therapieempfehlung verankert: Tocilizumab wird als einziges Biologikum für die Monotherapie empfohlen [1]. Dieses Votum stützt sich auf die überzeugenden Daten klinischer Studien, die zum Einsatz von Tocilizumab als Monotherapie vorliegen. Demnach lässt sich der IL-6-Rezeptorblocker als einziges Biologikum ohne Wirkverlust auch ohne begleitendes DMARD verabreichen. So zeigen unter anderem die Ergebnisse der Studie ACT-RAY, dass Tocilizumab als Monotherapie und in Kombination mit MTX zu Woche 24 bei einem vergleichbar hohen Anteil an Patienten zu einer DAS28-Remission führte (34,8 vs. 40,4%; p=0,21). Zudem wiesen die Patienten zu Woche 24 und 52 eine vergleichbare Reduktion der Anzahl geschwollener (SJC) und schmerzempfindlicher Gelenke (TJC) auf (Abb. 2) [5].

Untermauert wird die Ausnahmestellung von Tocilizumab für den Einsatz in der Monotherapie durch die Ergebnisse der „Head-to-Head“-Studie ADACTA: Im direkten Monotherapie-Vergleich mit Adalimumab erwies sich Tocilizumab hinsichtlich sämtlicher kli-

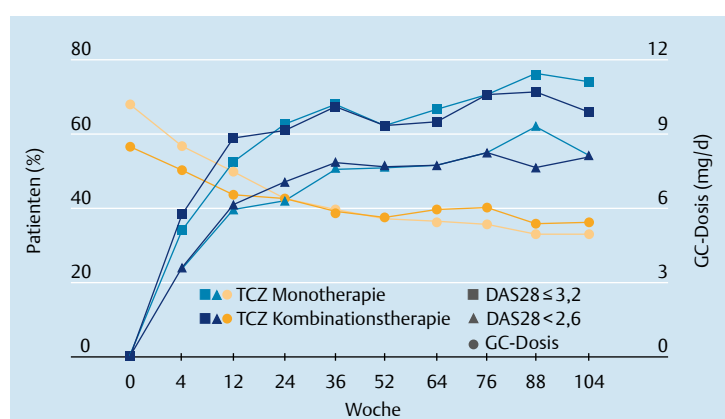


Abb. 4 NIS ICHIBAN: DAS28-BSG-Ansprechen und Reduktion der Kortisonosis im Zeitverlauf über 2 Jahre unter Tocilizumab-Mono- oder Kombinationstherapie. (TCZ = Tocilizumab, GC = Glukokortikoid) Quelle: [7]

nischer Endpunkte als signifikant überlegen (Abb. 3) [6].

NIS ICHIBAN: Monotherapie gewinnt weiter an Bedeutung

Die vergleichbar hohe Wirksamkeit von Tocilizumab als Monotherapie und in Kombination mit MTX ermöglicht einen äußerst flexiblen Einsatz des IL-6-Rezeptorblockers im Praxisalltag: Bei Patienten, bei denen eine begleitende MTX-Therapie nicht adäquat erscheint, kann Tocilizumab initial als Monotherapie verabreicht werden. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, das begleitende Basismedikament bei gutem Ansprechen nachträglich abzusetzen, um die Therapiebelastung für den Patienten zu reduzieren. Dass diese Behandlungsstrategien im klinischen Alltag zunehmend umgesetzt werden und die Monotherapie einen immer größeren Stellenwert einnimmt, zeigen die Daten einer auf dem diesjährigen EULAR präsentierten Interimsanalyse der ICHIBAN-Studie [7]. Die bundesweite, nichtinterventionelle Studie (NIS) erhebt Langzeitdaten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Tocilizumab in der Routineversorgung von RA-Patienten, die seit Februar 2010 an circa 250 deutschen Zentren behandelt und über maximal 2 Jahre (104 Wochen) beobachtet werden. Geplant ist die Dokumentation von insgesamt 3500 Patienten. Während des 2-jährigen Beobachtungszeitraums stieg der Anteil der Patienten, die Tocilizumab als Monotherapie erhielten, von 42,8

auf 63,8%. Gleichzeitig reduzierte sich der Anteil der Patienten unter Kombinationstherapie um 14,6%. Bei knapp 24% der Patienten, die initial zur Tocilizumab-Therapie ein DMARD erhielten, konnte dieses abgesetzt werden. Die Interimsanalyse der ICHIBAN-Studie bestätigt zudem die vergleichbare Wirksamkeit von Tocilizumab/MTX als Kombinations- und Tocilizumab als Monotherapie in Bezug auf die DAS28- und CDAI-Remissionen auch unter „Real-Life“-Bedingungen (CDAI: Clinical Disease Activity Index; Abb. 4). Ein weiteres, für die Lebensqualität der Patienten relevantes Ergebnis von ICHIBAN: Infolge des guten Ansprechens auf die Therapie ließ sich bei über der Hälfte der Patienten das Ausmaß der Glukokortikoid-Begleittherapie reduzieren. Bei nahezu jedem fünften Patienten konnte das Begleit-Glukokortikoid sogar vollständig abgesetzt werden. Auch dies trägt zur erheblich geringeren Therapiebelastung bei.

Fazit

RA-Patienten profitieren in vielerlei Hinsicht von Tocilizumab – einer modernen, patientenorientierten Therapie, die wirksam und gut verträglich ist und sich in ihrer Handhabung optimal in den Alltag integrieren lässt. Denn der IL-6-Rezeptorblocker kann subkutan oder intravenös und zudem auch als Monotherapie oder in Kombination mit MTX gegeben werden, und dies bei jeweils vergleichbarer Wirksamkeit. Das ermöglicht Patienten, die initial eine Kombinationstherapie Tocilizumab/DMARD begonnen haben und das DMARD nicht fortführen möchten, dieses nachträglich abzusetzen und Tocilizumab als Monotherapie ohne Wirkverlust weiterzuführen. Die subkutane Darreichungsform bietet Patienten eine Therapieoption, die sie trotz Erkrankung in ihrem Alltag unabhängig sein lässt.

Literatur

- 1 Krüger K et al. Z Rheumatol 2012; 71: 592–603
- 2 Burmester GR et al. Ann Rheum Dis 2014; 73: 69–74
- 3 Fachinformation RoACTEMRA®, Stand April 2014
- 4 Listing J et al. Ann Arthritis Res Ther 2006; 8: R66
- 5 Dougados M et al. Ann Rheum Dis 2014; 73: 803–809
- 6 Gabay C et al. Lancet 2013; 381: 1541–1550
- 7 Specker C et al. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-eular.2331

Veranstaltungshinweis:
Symposium Roche Pharma AG & Chugai Pharma Marketing Ltd.

im Rahmen des 42. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V.

18. September 2014
von 13:15–14:45 Uhr

Der Text entstand mit freundlicher Unterstützung der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, und der Chugai Pharma Marketing Ltd., Frankfurt am Main

Epigenetics in RA

Novel strategies need to be designed to target specific cells



S. Gay

Epigenetics is regulating distinctly the expression of the genetically encoded information in rheumatoid arthritis (RA) [1]. The laboratory of the Center of Experimental Rheumatology, University Hospital Zürich, is exploring this highly complex regulatory network including acetylation, methylation, phosphorylation, sumoylation and non-coding RNAs (ncRNA), such as PIWI, miRNA and lncRNAs in complementary working research teams (Abb. 1). This research is part of the public-private initiative IMI (Innovative Medicine Initiative) within the 35 Mio Euro funded research project BTCure (<http://btcure.eu/>), says Prof. Steffen Gay, Zürich, Switzerland.

Of especial interest are the environmental risk factors in RA, such as smoking which is leading to epigenetic modifications, such as the induction of specific sirtuins [2]. In RA also novel diagnostic signatures are emerging, like distinct microRNA signatures [3]. Such miRs are present in the serum and there bind to Argonaute proteins or incorporated into microvesicles and thereby protected from degradation.

RA is a chronic inflammatory disorder

By definition RA is a chronic inflammatory disorder characterized by a progressive destruction of the affected joints. At this point it needs to be remembered that although a major breakthrough has been made with the development of various „biologicals“ targeting proinflammatory cytokines, like TNF- α , IL-6 or B cells and T cell

interactions, we have not been able to achieve an ACR 70 in more than 60% of the patients and to cure the disease (ACR: American College of Rheumatology). Based on the fact that the synovial fibroblasts in RA (RASf) have never been targeted by any current therapies and that the synovial fibroblasts in RA appear at least in part constitutively activated, novel strategies need to be designed to target these cells.

Major focus of the research center in Zürich

In this regard, it has been a major focus of the research center in Zürich to explore the molecular mechanisms leading to the aggressive phenotype of RASf by searching for their epigenetic modifications. Thereby novel data have been obtained in the laboratory of the research center in Zürich. Mojca Frank Bertoncelj reported recently

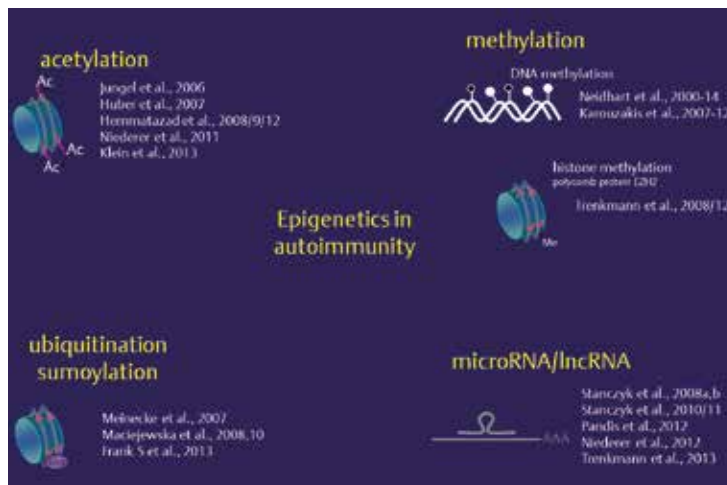


Abb. 1 Epigenetics in autoimmunity.

Quelle: Prof. Dr. Steffen Gay, Zürich

that high density microarray analysis could identify novel differentially expressed long non-coding ncRNAs in RASf [4].

Further analyzation of lncRNAs

In analyzing these lncRNAs further, Kunihiko Umekita working with Mojca Frank Bertoncelj reported in another oral presentation at the ACR in San Diego, CA, in 2013 that lncRNA NRON regulates the cytoplasmic-nuclear shuttling and the activity of NFAT5 in RASf [5]. Also, at the same meeting, Kerstin Klein by studying the bromo-domains in RASf demonstrated that the bromo-domain protein inhibitor I-BET151 suppresses inflammatory and matrix degrading properties of RASf [6]

and concluded that thereby a new therapeutic strategy has been evolving. In a related approach we are attempting to modulate another epigenetic pathomechanism, such as the demethylation of synovial and circulating cells in RA [7]. Moreover, we are targeting specific microRNAs, by specific antagomiRs inducing TIMP-3 which inhibits not only certain matrix degrading enzymes, like MMP-1 and -3, but most importantly the activation of the most powerful pro-inflammatory cytokines operating in the pathogenesis of RA, namely TNF- α , and of IL-6.

Prof. Dr. Steffen Gay,
Center of Experimental Rheumatology,
Department of Rheumatology,
University Hospital Zürich, Switzerland

Literatur

- Gay S, Wilson AG. The emerging role of epigenetics in rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 406–414
- Engler A, Niederer F, Klein K et al. SIRT6 regulates the cigarette smoke-induced signalling in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *J Mol Med (Berl)* 2014; [Epub ahead of print]
- Filková M et al. Association of circulating miR-223 and miR-16 with disease activity in patients with early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2013; [Epub ahead of print]
- Frank Bertoncelj M, Trenkmann M, Kolling C et al. High density microarray analysis identifies novel differentially expressed long noncoding RNAs in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2013; 65: S1168
- Umekita K, Trenkmann M, Kolling C et al. Long noncoding RNA NRON regulates the cytoplasmic-nuclear shuttling and activity of NFAT5 in rheumatoid arthritis synovial fibroblast. *Arthritis Rheum* 2013; 65: S1232
- Klein K, Gay RE, Kolling C et al. The bromodomain protein inhibitor I-BET151 suppresses inflammatory and matrix degrading properties of rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* 2013; 65: S789
- Neidhart M, Karouzakis E, Jünger A et al. Inhibition of spermidine/spermine N1-acetyltransferase (SSAT1) activity – a new therapeutical concept in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2014; [Epub ahead of print]

Donnerstag, 18. September 2014

Epigenetic regulation of inflammation
15:00–16:30 Uhr, Raum 5
(15:00–15:30 Uhr: Epigenetics in RA)

Deutsche Rheuma-Liga

Wo liegen ihre Stärken und wo ihre Schwächen?



C. Sander

Mit 280 000 Mitgliedern ist die Deutsche Rheuma-Liga die größte deutsche Selbsthilfeorganisation im Gesundheitswesen. Doch insgesamt sind in Deutschland etwa 20 Millionen Menschen von einer

Erkrankung des Bewegungsapparates betroffen. Daher führte die Rheuma-Liga eine repräsentative Befragung zu den Bedürfnissen der Betroffenen durch und dazu, wie die Selbsthilfeorganisation Patienten noch wirksamer unterstützen kann. Dr. Cornelia Sander, Bonn, stellt die Umfrage hier vor.

Die Selbsthilfe hat sich neben den ambulanten, stationären und rehabilitativen Leistungen zur vierten Säule im Gesundheitswesen entwickelt [1]. Die Rheuma-Liga wollte wissen, welche Bedürfnisse Menschen mit Rheuma in Deutschland haben und wie sie ihre Arbeit künftig gestalten soll. Dazu führte sie 2013/2014 eine repräsentative Umfrage unter Menschen mit rheu-

matischen Erkrankungen durch. Befragt wurden sowohl Mitglieder als auch Nichtmitglieder der Rheuma-Liga. Die Befragten repräsentieren dabei einen Durchschnitt beim Alter, Geschlecht und Diagnosespektrum des rheumatischen Formenkreises, der die Verteilung in der Deutschen Rheuma-Liga widerspiegelt.

Mitglieder waren insgesamt sehr zufrieden

Insgesamt waren die Mitglieder sehr zufrieden mit ihrer Mitgliedschaft in der Deutschen Rheuma-Liga. Bei 35% der befragten Nichtmitglieder war die Deutsche Rheuma-Liga hingegen unbekannt. Von den Nichtmitgliedern, die die Rheuma-Liga bereits kannten, hatten 13% über ihren Hausarzt von der Rheuma-Liga gehört; 14% hatten diese Information von ihrem Rheumatologen erhalten. 48% der Nichtmitglieder, die bereits Kontakt zur Rheuma-Liga hatten, kannten diese aus dem Internet und 27% über Broschüren.

Wie wird die Rheuma-Liga wahrgenommen?

Als häufigsten Grund geben die Befragten an, sich nicht schwer ge-

nug erkrankt zu fühlen, um einer Patientenorganisation beizutreten. Dabei unterscheidet sich der Schweregrad der Erkrankung laut Selbsteinschätzung zwischen Mitgliedern und Nichtmitgliedern nicht wesentlich im Mittelwert (Nichtmitglieder: 2,0; Mitglieder: 2,2; Skala: 1=leicht, 2=mittel, 3=schwer). Offenbar nehmen Nichtmitglieder die Rheuma-Liga vornehmlich als Forum für den Austausch von schwerbetroffenen Rheumapatienten wahr. Bei den Mitgliedern sind die Angebote bekannt, die eine alltagsnahe Bewältigung der Erkrankung ermöglichen, wie das Funktionstraining und Informationen aus der Mitgliederzeitschrift mobil. Mit beiden Angeboten sind die Mitglieder sehr zufrieden. Andere wichtige Aufgabenbereiche wie die gesundheitspolitische Arbeit der Patientenorganisation sind auch einem Großteil der Mitglieder nicht bekannt.

Rheuma-Liga steht neben Hausarzt an zweiter Stelle

Werden Personen betrachtet, die über die Erkrankung informieren, steht für Mitglieder die Rheuma-Liga neben dem Hausarzt (66%) an



zweiter Stelle (64%) und der Facharzt (Orthopäde/Rheumatologe) an dritter Stelle. Bei Nichtmitgliedern steht ebenfalls der Hausarzt an erster Stelle (65%). Die Rheuma-Liga tritt erst an sechster Stelle hinter den Fachärzten, der Familie/Bekannte und anderen Patienten auf.

Lebenssituation vieler Patienten hat sich verändert

Die Befragung zeigt eindeutig, dass sich die Lebenssituation vieler Rheumapatienten mit der Optimierung von Therapien verändert hat. Jüngere Patienten mit Rheuma bleiben oft länger im Berufsleben und wünschen sich eine noch bessere Anpassung der Angebote der Patientenorganisation an ihren Lebensalltag.

Öffentlichkeitsarbeit der Rheuma-Liga ist gefragt

Die Ergebnisse der Befragung weisen deutlich darauf hin, dass die Rheuma-Liga ihre Arbeit und die

Vorteile, die sie Betroffenen bietet, stärker an die Patienten herantragen sollte. Dabei ist die Öffentlichkeitsarbeit der Rheuma-Liga genauso gefragt wie Informationen durch andere Akteure im Gesundheitswesen.

Dr. rer. nat. Cornelia Sander,
Deutsche Rheuma-Liga Bundesverband e.V., Bonn

Literatur

- Bobzien M, Hönigschmid C, Stark W. Die Zukunft der Selbsthilfe. Perspektiven und neuere Entwicklungen in der gesundheitsbezogenen Selbsthilfe. Universität Duisburg-Essen, Orglab (Hrsg.). Essen: 2002

Freitag, 19. September 2014

Laienpotenzial als soziale, politische und ökonomische Ressource im System der Gesundheitssicherung
10:45–12:15 Uhr, Raum 15
(11:15–11:30 Uhr: Stärken und Schwächen der Arbeit der Deutschen Rheuma-Liga)

KAKo-Programm

Neue Behandlungsansätze in der Rheuma-Reha



K. Kluge

Chronische Polyarthritiden und Spondylarthritiden können die Aktivitäten und die Teilhabe der Patienten erheblich einschränken [1]. Doch regelmäßige intensive körperliche Aktivität wirkt sich positiv

auf die physische und psychische Gesundheit aus, ohne vermehrte Krankheitsaktivität oder Gelenkschäden [2], berichtet Prof. Karin Kluge, Blankenburg.

Das Institut für Rehabilitationsmedizin der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg, das Reha-Zentrum Bad Eilsen und die Teufelsbad Fachklinik Blankenburg entwickelten und führten im Rahmen des Förderschwerpunktes „Chronische Krankheiten und Patientenorientierung“ ein Programm durch, das im Vergleich zur Standard-Reha bei Rheumapatienten ein intensives zusätzliches Sportprogramm integrierte.

Intensives Kraft-, Ausdauer- und Koordinationstraining

Das Ziel der Studie mit intensivem Kraft-, Ausdauer- und Koordinationstraining (KAKo-Training) während der stationären Rehabilitation war die langfristige Aufrechterhaltung von Bewegungsaktivitäten. Dies erforderte eine systematische Motivationsarbeit, um somit körperliche, psychische und sozialmedizinische Verbesserungen zu erzielen.

Messzeitpunkte der Fall-Kontroll-Studie

In einer prospektiven sequenziellen Fall-Kontroll-Studie wurden Rehabilitanden mit chronischen Polyarthritiden oder Spondylarthritiden des Reha-Zentrums Bad-Eilsen und der Teufelsbad Fachklinik Blankenburg zu 4 (Kontrollgruppe) beziehungsweise zu 5 Messzeitpunkten (Interventionsgruppe) befragt. Dabei wurden folgende Messzeitpunkte erhoben:

- T1 Reha-Beginn,
- T2 Reha-Ende,
- T3 Nachsorgeimpuls nach 4 Wochen in der Interventionsgruppe,
- T4 6 Monate nach Reha und
- T5 12 Monate nach Reha.

Ein-Jahres-Verlaufs-Daten (T5) liegen für 307 Rehabilitanden vor.

Intervention verbesserte viele gesundheitsbezogene Merkmale

Zum Messzeitpunkt T1 gab es keine Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Interventionsgruppe. Gruppenübergreifend verbesserten sich zum Reha-Ende (T2) im Vergleich zu T1 die physische und die psychische Gesundheit in allen Bereichen ($p < 0,001$). Zum Zeitpunkt T2 ergaben sich stärkere Verbesserungen in der

Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe in Bezug auf die Merkmale körperliche Rollenfunktion (SF-36) und psychisches Wohlbefinden (SF-36) sowie eine stärkere Abnahme der Depressivität (HADS-D: Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version; alle $p < 0,05$). Die intensiveren Rehabilitationsinhalte der Interventionsgruppe werden signifikant positiver eingeschätzt ($p < 0,0001$).

Weiterhin zeigten sich zum Zeitpunkt T5 stabile signifikante Verbesserungen in der Kontroll- und Interventionsgruppe gegenüber T1 hinsichtlich vieler gesundheits-

bezogener Merkmale ($p < 0,05$). Stärkere Verbesserungen ergaben sich insbesondere bei der Durchführung eigenständiger körperlicher Aktivität in der Interventions- gegenüber der Kontrollgruppe (u.a. Alltags- und Gesamtaktivität; $p < 0,05$).

Bewegungsaktivitäten langfristig fördern

Die Ergebnisse zeigen gruppenübergreifend eine Steigerung der Bewegungsmotivation und der umgesetzten Bewegungsaktivitäten. Die Teilnehmer der Interventionsgruppe berichten langfristig eine höhere Alltagsaktivität im



Quelle: DynamicGraphics

Vergleich zu Teilnehmern der Kontrollgruppe mit konventioneller Rehabilitation. Zusammenfassend ist das intensive Training in geschlossenen Gruppen mit systematisch bearbeiteten Motivationsaspekten eine erfolgreiche Strategie, um langfristige Bewegungsaktivitäten zu fördern.

Prof. Dr. med. habil. Karin Kluge, Teufelsbad Fachklinik, Blankenburg

Literatur

- 1 Hootman JM, Macera CA, Ham SA et al. Physical activity levels among the general US adult population and in adults with and without arthritis. *Arthritis Care & Research* 2003; 49: 129–135
- 2 Baillet A, Zeboulon N, Gossec L et al. Efficacy of cardiorespiratory aerobic exercise in rheumatoid arthritis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Care & Research* 2010; 62: 984–992

Samstag, 20. September 2014

Rheuma und Reha – alles in Bewegung?
09:00–10:30 Uhr, Raum 6
(10:05–10:25 Uhr: Neue Behandlungsansätze in der Rheuma-Reha – Erfahrungen mit dem KAKo-Programm)

Mikroorganismen und chronisch entzündliche Erkrankungen

Bedeutung der Darmmikrobiota für Prävention und Therapie



T. Clavel

Der Mensch besteht aus körpereigenen Zellen und Billionen von Mikroorganismen, die seine Körperoberfläche kolonisieren. Der Darm beherbergt das Dichteste dieser mikrobiellen Ökosysteme, die sogenannte Darmmikrobiota. Bakterien sind der Hauptbestandteil dieser Mikrobiota und stehen über komplexe und dynamische Wechselwirkungen mit dem darmassoziierten Immunsystem in Kontakt. Dadurch beeinflussen sie die Entstehung vieler chronisch entzündlicher Erkrankungen (z. B. Allergien, Krebs, Darmentzündungen, Diabetes) [1, 2], berichtet Dr. Thomas Clavel, München.

Neueste Entwicklungen im Bereich der molekularen Analyse von mikrobiellen Populationen haben wichtige Einblicke in die Bedeutung der Darmmikrobiota zur Modulierung der Physiologie des Wirtes ermöglicht. Die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen bleiben allerdings zum größten Teil unerforscht, was den Einsatz therapeutischer beziehungsweise präventiver Interventionen zur gezielten Modulierung der Darmmikrobiota substanziiell einschränkt.

Die Darmmikrobiota spielt eine kausale Rolle bei chronischen Erkrankungen

Mittels Transfer von Darmmikroorganismen an keimfreie Empfängertiere wurde in den letzten Jahren nachgewiesen, dass die Darmmikrobiota eine kausale Rolle für die Entstehung von vielen chronischen

Erkrankungen wie Typ-2-Diabetes oder chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) spielen kann [3–5]. Eine durch den westlichen Lebensstil hervorgerufene Fehlbesiedelung des Darmes in den ersten Lebensjahren wird als eine der Ursachen für die steigende Prävalenz von chronischen Erkrankungen diskutiert. Infolgedessen erscheint es vielversprechend, das Entstehen beziehungsweise das Fortschreiten solcher Erkrankungen durch die Modulierung der Darmmikrobiota zu verhindern.

Interesse am Transfer von Fäkalkeimen ist gestiegen

Die Erstbesiedelung des Darmes durch die Aufnahme von fäkalen Keimen bei der Geburt ist ein physiologisch normaler Prozess. Seit einiger Zeit ist allerdings das Interesse am Transfer von

Fäkalkeimen, der sogenannten „fecal microbiota transplantation“ (FMT), zu therapeutischen Zwecken rasant gestiegen. Zu betonen ist jedoch, dass Infektionsrisiken und ungeklärte Wirkmechanismen erhebliche Limitierungen zur Anwendung der FMT sind. Das Paradebeispiel für die Wirksamkeit der FMT ist die Behandlung von Clostridium-difficile-Infektionen: Hier weist die FMT eine Erfolgsquote von beinahe 90% auf [6]. Die Kolonisierung von Clostridium difficile im Darm des Empfängers wird durch die komplexe mikrobielle Population der Donormikrobiota effizient verhindert. Zusätzliche Untersuchungen zur Aufklärung langfristiger Wirkungen der FMT-Therapie stehen allerdings noch aus.

Einsatz der FMT sollte immer gut abgewogen werden

Aktuell werden zahlreiche FMT-Studien mit CED-Patienten durchgeführt. Diejenigen Studien, die bereits publiziert wurden, zeigten je nach Individuum und Pathologie sehr unterschiedliche und wenig Erfolg versprechende Effekte [7–9]. In einer Fallstudie wurde sogar das Auftreten eines Schubs nach FMT aufgrund einer Clostridium-difficile-Infektion bei einem Colitis-ulcerosa-Patienten in Remission berichtet [10]. Dies er-

scheint in Anbetracht des hohen Antigenpotenzials einer Donormikrobiota und der chronischen Aktivierung des mukosalen Immunsystems des Empfängers nicht überraschend.

Im Kontext metabolischer Erkrankungen, zeigte eine humane Pilotstudie zum Einsatz von FMT vielversprechende Ergebnisse mit Hinblick auf eine verbesserte Insulinresistenz. Die langfristigen Effekte sind jedoch unbekannt und eine Bestätigung der Ergebnisse in Studien mit größeren Kohorten steht noch aus. Entscheidend ist weiterhin die Frage nach der Verhältnismäßigkeit zwischen dem möglichen Schaden (Infektionsrisiko) und dem zu erreichenden Therapieerfolg. Zusammengefasst ist die FMT nicht der Schlüssel zur Therapie aller mikrobiotaassoziierten Erkrankungen und ein Einsatz der FMT sollte immer gut abgewogen werden.

Gibt es eine attraktive Alternative zur FMT?

Eine attraktive Alternative zur FMT ist die gezielte Etablierung von Konsortien aus gut charakterisierten kommensalen Bakterien für den therapeutischen Einsatz. Faecalibacterium prausnitzii oder Akkermansia muciniphila sind heutzutage Paradebeispiele für die Regulierung von entzündlichen

und metabolischen Prozessen [11, 12]. Stammspezifische Unterschiede sowie die genauen Wirkmechanismen müssen allerdings noch aufgeklärt werden. Bei der Suche nach weiteren Mikroorganismen mit Kernfunktionen für die Aufrechterhaltung des Darmgleichgewichtes ist Spezifität besonders wichtig: Es muss gezielt nach funktionell aktiven Mikroorganismen gesucht werden, die spezifische Funktionen ausüben, wie zum Beispiel die Aktivierung von regulatorischen T-Zellen oder die Exklusion pathogener Stämme wie Clostridium difficile [13, 14]. Solche Herangehensweisen sind jedoch abhängig davon, einen Zugang zu den zahlreichen, bisher unkultivierbaren Bakterien zu verschaffen. Der Weg bis zum Einsatz dieser Bakterien am Menschen ist aufgrund des notwendigen Wirksamkeitsnachweises und der aktuellen Zulassungsbeschränkungen noch lang.

Ernährungsinterventionen können relevant sein

Die Physiologie des Wirtes steht unter dem permanenten Einfluss des Wechselspiels zwischen Darmmikroben und der Nahrung. Aus diesem Grund wurden zahlreiche Ernährungsinterventionen zur Verbesserung der Gesundheit durch die Modulierung der Darm-

Systemischer Lupus erythematoses

Von juvenil nach adult



G. Horneff

Der systemische Lupus erythematoses (SLE) ist eine episodische multisystemische Autoimmunerkrankung. Etwa 15–20% der Erkrankungen beginnen bereits in der Kindheit oder der Jugend.

Die frühesten Fälle von eigenständigem SLE treten in Einzelfällen sogar bei Säuglingen auf, die Häufigkeit steigt anschließend bis zum 20.–30. Lebensjahr weiter, berichtet Prof. Gerd Horneff, Sankt Augustin.

Die Inzidenz wird mit bis zu 1/100000 angegeben. Auch im Kindesalter sind Mädchen häufiger betroffen, wobei die Geschlechtswendigkeit im frühen Kindesalter noch nicht so ausgeprägt ist wie bei Erwachsenen.

Genetische Veränderungen sind für die Pathogenese bedeutend

Insbesondere bei frühem Auftreten der Erkrankung sind genetische Veränderungen für die Pathogenese bedeutend. In einer britischen

Untersuchung bestand bei fast 40% der erkrankten Kinder eine familiäre Belastung für Autoimmunerkrankungen, in 15% fand sich ein SLE-Indexfall. Genetische Assoziationen bestehen offenbar vor allem zu HLA-Antigenen (DR-2 und DR-3; HLA: humanes Leukozytenantigen), Polymorphismen in Komplementgenen (C2, C3, C4 null) sowie zu Tumornekrosefaktor- und Fc-γ-Rezeptorgenen. Allerdings sind weniger als 1% der SLE-Fälle mit Komplementdefekten verbunden. C1q-, C1s- und C1r-Mängel sind selten. Liegen sie vor, besteht jedoch ein hohes Risiko für ein Auftreten bereits im Kindesalter.

Diagnose des juvenilen SLE wird klinisch gestellt

Die Diagnose des juvenilen SLE wird klinisch gestellt, wobei spezielle Laborbefunde die Diagnose unterstützen. Autoantikörper, insbesondere antinukleäre Antikörper und Antikörper gegen Doppelstrang-DNS haben die gleiche Bedeutung wie beim adulten SLE. Auch für das Kindes- und Jugendalter werden die hierfür nicht vorgesehenen American-College-of-Rheumatology-Kriterien für den adulten SLE herangezogen. Die Kriterien zeigten im Kindesalter eine Sensitivität von 96% und eine Spezifität von 100%.

SLE bei Kindern verläuft in der Regel schwerer

Der SLE bei Kindern verläuft in der Regel schwerer als bei Erwachsenen. Schon zu Beginn liegen häufiger eine kutane Vaskulitis, Krampfanfälle oder eine Nephropathie vor. Die Häufigkeit von Gelenkmanifestationen ist niedriger. Auch im Verlauf sind Fieber, Hauterscheinungen und Organbeteiligungen wie Nierenbeteiligung, Enzephalopathie und hämolytische Anämie signifikant häufiger. Arthralgien, Photosensibilität, Siccasymptome und ein diskoider Lupus treten seltener auf [2].

Schlechtere Prognose beim juvenilen SLE

Die Prognose des juvenilen SLE ist ungünstiger als bei adultem SLE. Eine taiwanische Untersuchung ergab für den juvenilen SLE ein 6,5-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko, für den adulten SLE war es 1,8-fach und für den im Alter von über 50 Jahren erworbenen SLE 3,4-fach erhöht [3]. Auch die Komorbidität unterscheidet sich. In einer weiteren Untersuchung fand sich eine erhöhte Mortalität in der Gruppe des juvenilen SLE, fast die Hälfte der Todesfälle (46%) wurde durch Infektionen, vor allem Pneumonien, verursacht [4].

Therapie des juvenilen SLE ist besonders herausfordernd

Die Therapie des juvenilen SLE ist durch die häufigere Organbeteiligung und die höhere Krankheitschwere eine besondere Herausforderung – insbesondere vor dem Hintergrund nahezu fehlender Studien im Kindesalter, fehlender Arzneimittelzulassungen sowie dem besonderen Anliegen, eine Fertilität zu erhalten, und mit Verweis auf die bei Steroidtherapie besonderen Probleme des Kindesalters.

Kortikosteroide plus Immunsuppressiva bei Organbeteiligung

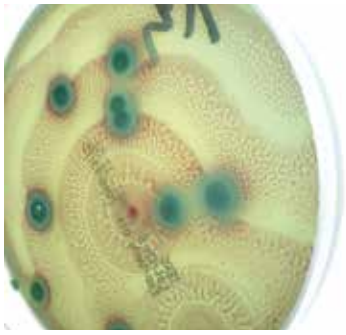
Bei Organbeteiligung werden Kortikosteroide in Kombination mit Immunsuppressiva, insbesondere Azathioprin, eingesetzt. Erfahrungen bestehen auch mit Mykophenolatmofetil und auch Antimalarika werden empfohlen. Weiterhin ist Cyclophosphamid bei einer hochgradigen Nierenbeteiligung auch beim juvenilen SLE „State of the Art“ [5], wenngleich Komplikationen dieser zytotoxischen Therapie, therapieassoziierte Infektionen sowie die Beeinträchtigung der Fertilität bedenklich sind. Dies ist offensichtlich insbesondere für jugendliche Patienten besonders

wichtig. Daher ist bei Beginn einer zytotoxischen Therapie der Einsatz von LHRH-Agonisten zu diskutieren (LHRH: luteinisierendes Hormon freisetzendes Hormon); Oozytenkryopräservierung und Kryopräservierung von Ovargewebe sind Alternativen. Um die ovarielle Funktion nicht zu gefährden, wird zunehmend auch Rituximab eingesetzt. Therapiestudien zur B-Zell-Depletion oder zur Inhibition des B-Zell aktivierenden Faktors (BAFF) im Jugendalter stehen nicht zur Verfügung und in Fallsammlungen wird auf das besondere Risiko der Entwicklung einer anhaltenden B-Zell-Depletion mit nachfolgender substitutionspflichtiger Hypogammaglobulinämie im Kindesalter hingewiesen [6].

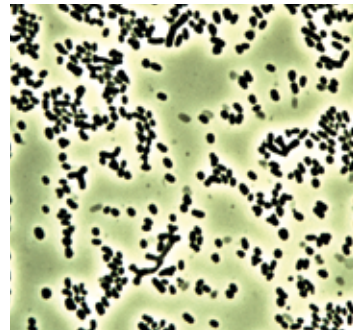
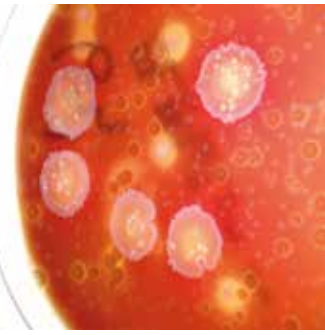
Intensive Kooperation bei der Transition erforderlich

Die höhere Krankheitslast bei juvenilem SLE erfordert eine intensive Kooperation bei der Transition vom Kinder- und Jugendrheumatologen zum Rheumatologen, um die Kontinuität der Versorgung aufrechtzuerhalten.

Prof. Dr. Gerd Horneff,
Allgemeine Kinder- und Jugendmedizin,
Asklepios Klinik Sankt Augustin



Quelle: Dr. Thomas Clavel, München



mikrobiota getestet. Der erfolgreiche Einsatz von elementaren Diäten bei pädiatrischen CED-Patienten ist ein Beispiel dafür, dass Ernährungsinterventionen relevant sein können, zumindest transient [15]. Im Bereich der funktionellen Lebensmittel (Prä- und Probiotika) wurde viel Forschungsarbeit investiert. Der Erfolg ist jedoch bisher gering bis mäßig: Die Ergebnisse sind sehr unterschiedlich und die molekularen Mechanismen in den meisten Fällen ungeklärt. Ein wichtiger Grund dafür ist, dass zum Beispiel Probiotika bisher weitgehend auf der Basis von generellen Eigenschaften und nicht nach relevanten Funktionen im Kontext der untersuchten Pathologie selektiert wurden. Auf dem Gebiet ist es demnach dringend notwendig, dass bakterielle Stämme und ihre aktiven molekularen Strukturen identifiziert werden, die für die gezielte Regulation

spezifischer Wirtsfunktionen eingesetzt werden können [16]. Auch der Einsatz von gentechnisch veränderten Bakterien könnte für die Therapie von chronischen Erkrankungen sehr nützlich sein [17].

Spezifität ist der Schlüssel zum Erfolg

Zusammenfassend wird es keine allgemeingültige Methode zur Gesunderhaltung oder Therapie beziehungsweise Prävention von

Erkrankungen durch die Modulation der Darmmikrobiota geben. In zukünftigen Studien sollte der Fokus darauf gelegt werden, spezifische mikrobielle Mechanismen zur gezielten Regulierung von Wirtsfunktionen zu identifizieren. Darüber hinaus können nicht nur Bakterien, sondern auch andere Mikroorganismen wie Phagen eine wichtige Rolle für die Gesundheit spielen [18]. Außerdem ist nicht auszuschließen, dass die Darmmikrobiota die Entwicklung chronischer Erkrankungen auch indirekt durch die Modulation der Bioverfügbarkeit therapeutischer

Substanzen beeinflussen kann [19].

Dr. rer. nat. Thomas Clavel,
Junior Research Group Intestinal
Microbiome, TU München; ZIEL –
Research Center for Nutrition and
Food Sciences, Freising-Weihenstephan

Literatur

Literatur beim Verfasser.

Donnerstag, 18. September 2014

Microbiota in autoimmunity
10:45–12:15 Uhr, Raum 5
(11:15–11:45 Uhr: Microbes in
prevention and therapy of chronic
diseases)

Literatur

- 1 Belot A, Cimaz R. Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012; 10: 21
- 2 Hoffman IE, Lauwerys BR, De Keyser F et al. Juvenile-onset systemic lupus erythematosus: different clinical and serological pattern than adult-onset systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 412–415
- 3 Chen YM, Lin CH, Chen HH et al. Onset age affects mortality and renal outcome of female systemic lupus erythematosus patients: a nationwide population-based study in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 180–185
- 4 Feng X, Zou Y, Pan W et al. Associations of clinical features and prognosis with age at disease onset in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2014; 23: 327–334
- 5 Miettunen PM, Pistorio A, Palmisani E et al. Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO). Therapeutic approaches for the treatment of renal disease in juvenile systemic lupus erythematosus: an international multicentre PRINTO study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1503–1509
- 6 Jansson AF, Sengler C, Kuemmerle-Deschner J et al. B cell depletion for autoimmune diseases in paediatric patients. *Clin Rheumatol* 2011; 30: 87–97

Donnerstag, 18. September 2014

Was wird aus juvenilen Erkrankungen im Erwachsenenalter?
15:00–16:30 Uhr, Raum 16
(15:00–15:20 Uhr: SLE von juvenil nach adult)

Pilotstudie zum Komplikationsregister der DGORh

Studie zeigt bisher keine signifikant erhöhten perioperativen Komplikationsraten bei Biologikatherapie



K. Schmidt

Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) müssen sich während des Krankheitsverlaufs relativ häufig orthopädischen Eingriffen unterziehen. Ungefähr 25% der Patienten mit RA benötigen innerhalb von 20 Jahren nach erkanntem Krankheitsbeginn einen operativen Gelenkersatz. Erfreulicherweise ist in den letzten Jahren eine Verringerung der orthopädischen Operationen bei RA-Patienten allgemein und eine Verringerung der Totalendoprothesen-Rate (TEP) bei dieser Population als Ausdruck besserer Langzeitverläufe der RA – wahrscheinlich bedingt durch wirksamere Therapiestrategien – zu verzeichnen, berichtet PD Klaus Schmidt, Dortmund.

Dafür spricht, dass der Anteil der Patienten mit immunsuppressiver Therapie – entweder in Form eines krankheitsmodifizierenden Antirheumatikums (DMARD; etwa 70% der RA-Patienten) oder einer Biologikatherapie, die in den ersten Jahren dieses Jahrhunderts ungefähr 20% der RA-Patienten verordnet wurde – in den letzten Jahren stetig gestiegen ist.

Datenlage für perioperativen Einsatz von Biologika ist begrenzt

Aufgrund dieser Zahlen ist es heutzutage recht wahrscheinlich, dass ein RA-Patient, der sich einer orthopädischen Operation unterziehen muss, immunsuppressiv behandelt wird. Dies wirft die Frage auf, ob eine solche immunsuppressive Behandlung das Operationsergebnis beeinflusst und ob sich deshalb die postoperative Komplikationsrate erhöht. Über das über viele Jahre am häufigsten eingesetzte traditionelle DMARD Methotrexat (MTX) ist erst 2009 eine internationale Empfehlung publiziert worden, die die perioperative Fortsetzung einer MTX-Therapie nahegelegt [1]. Obwohl die Datenlage für den perioperativen Einsatz von Biologika begrenzt und uneinheitlich ist, empfehlen die rheumatologischen Fachgesellschaften Frankreichs, der Niederlande, Großbritanniens und Japans, Tumornekrosefaktor-

α-Antagonisten präoperativ abzusetzen und erst nach erfolgreicher Wundheilung wieder einzusetzen [2].

Ziel des Komplikationsregisters

Ziel des Registers ist es, als epidemiologische Langzeitstudie flächendeckend die Rate von Wundheilungsstörungen, Infektionen, Thrombosen und Embolien bei rheumaorthopädischen Eingriffen unabhängig vom Ort der operativen Behandlung sowohl in speziellen Zentren als auch in spezialisierten orthopädischen Fachabteilungen zu erfassen und einen Bezug zu den zuvor applizierten basistherapeutischen Medikamenten herzustellen. Vor rund 2 Jahren wurde an zuletzt 8 rheumaorthopädischen Fachabteilungen mit der sogenannten Pilotstudie begonnen. Mittels standardisierter Erhebungsbogen wurde die perioperative medikamentöse Therapie, also ein etwaiges Absetzen und Wiederansetzen der Medikamente mit den jeweiligen Zeitpunkten, sowie die Art und die Lokalisation des Eingriffs erfasst. Bei Auftreten einer Komplikation wurden das Datum der Diagnose der Komplikation, die Art der Komplikation und die durchgeführte operative oder konservative Therapie in einem separaten Komplikationsbogen dokumentiert. Dieser erfasst darüber hinaus etwaige vorhandene

Risikofaktoren und bei operativer Therapie auch das Operationsdatum des Revisionseingriffs. In der Pilotphase wurden die Daten zu den Komplikationen zunächst nur abteilungs- bzw. klinikintern nachverfolgt. Demnach wurden nur diejenigen Komplikationen erfasst, die im stationären Aufenthalt auftraten oder zu einer Wiedervorstellung in der Abteilung führten.

Für den nun begonnenen Echtzeitbetrieb ist darüber hinaus die Möglichkeit der sektorenübergreifenden Dokumentation bzw. die Nachverfolgung bei einem Klinikwechsel durch die Verwendung eines patientenindividuellen, aber klinikunabhängigen Pseudonyms gegeben. Es wurden zwar alle aufgetretenen Komplikationen erfasst, die Auswertung vor dem Hintergrund der Fragestellung des Registers jedoch auf Wundheilungsstörungen, Serome und Infektionen fokussiert. Bislang ist nur eine deskriptive Statistik sinnvoll durchführbar, da in den 1000 Pilotdatensätzen nur insgesamt 26 Wundkomplikationen (2,6%) berichtet wurden und sich diese inhomogen auf die Art der Eingriffe und auf die verschiedenen Basistherapeutika verteilten.

RA war erwartungsgemäß die häufigste Diagnose

Erwartungsgemäß war die RA mit 871 der 1000 Fälle die häufigste Diagnose neben Psoriasisarthritis (75 Fälle), Kollagenosen (28 Fälle) und Morbus Bechterew (18 Fälle). Die Erkrankungsdauer betrug im Median 16 Jahre (Min. 1 Jahr, Max. 64 Jahre). Die ersten anonymisierten 1000 Datensätze zeigen eine Basistherapierate von 84%. Von den DMARDs war MTX mit 453 Nennungen das am häufigsten eingesetzte Medikament. 191 Patienten erhielten eine MTX-Monotherapie und der häufigste Kombinationspartner war in 106 Fällen eine Adalimumab-The-

rapie. Weitere häufige Basistherapeutika waren Leflunomid mit 179 Nennungen, davon 67 Fälle einer Monotherapie, und Ertanecept mit 121 Nennungen, davon 47 Patienten mit einer Monotherapie. 507 Patienten erhielten eine Monotherapie, 320 eine Zweifachkombination, 68 eine Dreifachkombination. 253 Patienten erhielten eine Steroidtherapie, davon 60 Patienten als Monotherapie.

Komplikationen wurden bei 2,6% der Datensätze dokumentiert

Mit jeweils über 300 Eingriffen waren die Arthrodesen/Resektionsarthroplastik und Endoprothesen deutlich häufiger vertreten als die Synovialektomien (127) und Tenosynovialektomien (55). Seitens der Lokalisationen wurden die Eingriffe an der unteren Extremität wesentlich häufiger (674) erfasst als Eingriffe an der oberen Extremität (262) oder der Wirbelsäule (6). Komplikationen wurden in insgesamt 26 der 1000 (2,6%) Pilotdatensätze dokumentiert. Diese betrafen Wundheilungsstörungen und Serome in 16 Fällen und wurden mit verzögertem Fadenzug konservativ behandelt oder mit Sekundärnähten versorgt. In 10 Fällen traten tiefe Infekte auf, die einer Revision bedurften. Diese waren 4-mal am Fuß, 4-mal an Hand/Unterarm und 2-mal am Kniegelenk lokalisiert. Im Komplikationsfall hatten 5 Patienten keine Basistherapie präoperativ eingenommen. Von den 21 Patienten unter Basistherapie hatten 11 zeitgerecht präoperativ die Medikation unterbrochen und 10 nicht pausiert. Von den Patienten unter Basistherapie hatten 14 Patienten eine Monotherapie, das heißt in 4 Fällen mit Biologika (2× Adalimumab, 1× Etanercept, 1× Tocilizumab) und in 10 Fällen mit klassischen DMARDs (7× Lefluno-

mid, 2× MTX, 1× Cyclosporin) und die übrigen 7 hatten eine Mehrfachtherapie. Die Hälfte der Patienten mit Wundkomplikationen erhielten darüber hinaus eine Kortikoidtherapie über mehr als ein Jahr, davon 8 Patienten mit einer Dosis von mehr als 5 mg Prednisolonäquivalent.

Schlussfolgerung

Infekte kamen in der Gruppe der Patienten mit einer Basistherapie prozentual häufiger vor, während Wundheilungsstörungen prozentual geringer auftraten. Somit kann die erste vorsichtige Schlussfolgerung gezogen werden, dass die Therapie mit Basistherapeutika zu keinem klinisch relevanten Anstieg von Wundheilungsstörungen führt. Die grobe Einteilung in Biologika und klassische DMARDs zeigt bei den Komplikationen und der Verteilung der Einnahmehäufigkeit ein analoges Bild. Wird die Gruppe der Patienten unter Monotherapie isoliert betrachtet, so zeigen sich unterschiedliche Komplikationsraten für die einzelnen Biologika bzw. klassischen DMARDs (z.B. MTX 2 von 191, Leflunomid 7 von 67, Ertanecept 2 von 47). Die Inhomogenität der Gruppe muss jedoch bezüglich der verwendeten Basistherapeutika, der Art der Eingriffe sowie der Lokalisation der OP-Gebiete berücksichtigt werden.

PD Dr. Klaus Schmidt, Dr. Tanja Kostui, Ronald Matta, Abt. für Rheumaorthopädie, Kath. Krankenhaus Dortmund-West

Literatur

- 1 Visser K, Katchamart W, Loza E et al. Multinational evidence-based recommendations for the use of methotrexate in rheumatic disorders with a focus on rheumatoid arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad international panel of rheumatologists in the 3E Initiative. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1086–1093
- 2 Heldmann F, Dybowski F, Baraliakos X et al. Perioperativer Umgang mit Biologika bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 2011; 70: 14–20

Forum der Industrie

CONCERTO-Studie zu Adalimumab: Kombinationstherapie neu bewertet

Die Ergebnisse der CONCERTO-Studie¹ bestätigen erneut die Vorteile der Kombinationstherapie bei der Behandlung von Patienten mit rheumatoider Arthritis [1]. In dieser Studie wurde erstmals untersucht, wie sich verschiedene Dosierungen von Methotrexat (MTX) auf die Kombinationstherapie mit einem TNF-alpha-Blocker auswirken. Dabei konnte gezeigt werden, dass in der Kombination von Adalimumab (HUMIRA®) mit 10 mg beziehungsweise 20 mg MTX vergleichbar hohe Ansprechraten erzielt werden können [1].

Für Adalimumab liegen sowohl für die etablierte als auch für die frühe aggressive rheumatoide Arthritis (RA) Studiendaten von über 10 Jahren vor, die zeigen, dass in der Kombinationstherapie mit MTX das ambitionierte Ziel der umfassenden Krankheitskontrolle erreicht werden kann [2, 3].

Studiendesign

In der CONCERTO-Studie wurde die dosisabhängige Effektivität von MTX in Kombination mit Adalimumab bei Patienten mit früher aggressiver RA untersucht. Insgesamt wurden 395 Patienten randomisiert, 358 Patienten (91%) beendeten die Studie. Die MTX-naiven Patienten erhielten zusätzlich zu der für Adalimumab üblichen Dosierung von 40 mg s.c. alle 14 Tage in 4 parallelen Studienarmen MTX-Dosierungen von

2,5 mg, 5 mg, 10 mg oder 20 mg wöchentlich. Die Dosis der Patienten im 20-mg-Arm wurde dabei, ausgehend von 10 mg alle 14 Tage, um 2,5 mg bis auf 20 mg gesteigert. Primärer Endpunkt war das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität (DAS28-CRP < 3,2) nach Abschluss der 26-wöchigen Studiendauer [1].

Adalimumab + MTX: Vergleichbar hohe Ansprechraten in der 10-mg- und in der 20-mg-Gruppe

Insgesamt konnte ein hohes klinisches Ansprechen unter der Kombinationstherapie beobachtet werden. Dabei wurden, wie erwartet, mit zunehmender MTX-Dosierung am Anfang bessere Ergebnisse erzielt. Dieser Effekt konnte nur bis zu einer Dosierung von 10 mg MTX beobachtet werden. In der 10-mg- und in der 20-mg-Gruppe wurden

vergleichbar hohe Ansprechraten hinsichtlich Klinik, Hemmung der radiologischen Progression und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit erreicht. In den EULAR-Empfehlungen wird CONCERTO als Referenzstudie zitiert und ≥10 mg MTX/Woche in der Kombinationstherapie mit einem TNF-alpha-Blocker als angemessen und effektiv empfohlen [4].

Mit Adalimumab + MTX ambitionierte Ziele erreichen

Die Ziele in der RA-Therapie sind heute grundsätzlich anspruchsvoller. Angestrebt wird mittlerweile eine umfassende Krankheitskontrolle, die weit über die klinische Remission allein hinausgeht. Sie ist erreicht, wenn eine klinische Remission (DAS28 < 2,6), eine normale körperliche Funktionsfähigkeit (Health Assessment Ques-

tionnaire Disability Index [HAQ-DI] < 0,5) und keine radiologische Progression vorliegen (Änderung im mTSS um maximal 0,5 Einheiten). Studien mit Adalimumab haben gezeigt, dass es sowohl für langjährig erkrankte Patienten mit etablierter RA als auch für Patienten mit aggressiver früher RA möglich ist, die umfassende Krankheitskontrolle zu erreichen und über 10 Jahre aufrechtzuerhalten [2, 3].

Literatur

- 1 Burmester GR et al. *Ann Rheum Dis* 2014; 0: 1–8
- 2 Keystone EC et al. *J Rheumatol* 2013; 40: 1487–1497
- 3 Keystone EC et al. *J Rheumatol* 2014; 41: 5–14
- 4 Smolen JS et al. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492–509

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

¹ CONCERTO = A Double-Blind, Randomized, Parallel-Arm, Multi-center Study to Determine the Dose Response of Methotrexate (MTX) in Combination Therapy With Adalimumab in Subjects With Early Rheumatoid Arthritis

Was macht der Rheumatologe „falsch“ ...

... bei unklarer Entzündung und Fieber unklarer Ursache



I. Kötter

Der internistische Rheumatologe ist häufig die letzte Anlaufstelle, wenn Patienten serologische Entzündungszeichen wie ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und/oder eine erhöhte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) haben, die nach diversen Aufklärungsversuchen durch andere internistische Fachdisziplinen nicht ursächlich geklärt werden konnten. Manchmal haben diese Patienten auch Arthralgien oder Arthritiden, oftmals aber auch nur unspezifische Allgemeinsymptome wie einen Leistungsknick, eine Depression, Fieber oder Nachtschweiß. Die Zuweisung geschieht häufig nach dem Motto: „Wenn ich nicht mehr weiter weiß, ich die Sache Rheuma heiß“, berichtet Prof. Ina Kötter, Hamburg.

Rheumatologen stehen dann wiederum oft vor dem Problem, dass die Patienten bereits auswärtig mit Glukokortikosteroiden anbehandelt sind und somit eine korrekte Diagnose erschwert oder unmöglich wird. Glukokortikosteroide verfälschen insbesondere die Diagnostik von Lymphomen, die vorübergehend sogar nicht mehr nachweisbar sein können, aber auch die Befunde der Bildgebung bei Großgefäßvaskulitiden.

Fehlervermeidung – was ist wichtig?

Das Wichtigste zur Fehlervermeidung ist sicherlich, nicht alles durch die „rheumatologische Brille“ zu sehen und in erster Linie an eine noch unerkannte Großgefäßvaskulitis mit oder ohne Poly-myalgia rheumatica, oder auch an einen adulten Morbus Still, eine Sarkoidose, eine Kollagenose oder eine systemische Vaskulitis zu denken. Zudem ist es wichtig, die möglichen infektiösen Ursachen (HIV, Lues, Hepatitis B oder C, Morbus Whipple – um nur einige zu nennen) oder Malignome (insbesondere Lymphome) nicht außer Acht zu lassen.

Nur in etwa 79% der Fälle ist eine eindeutige Diagnose möglich

Letztlich gelingt es nur in etwa 79% der Fälle mit unklaren serologischen Entzündungszeichen oder Fieber unklarer Ursache, eine eindeutige Diagnose zu stellen. Davon ist insgesamt ein Drittel von Infektionen oder Neoplasien (10%) betroffen und ein Drittel von nichtinfektiösen entzündlichen Ursachen. Tatsächlich ist unter den rheumatologischen Diagnosen die Poly-myalgia rheumatica beziehungsweise die Großgefäßvaskulitis am häufigsten, gefolgt von Kollagenosen und anderen systemischen Vaskulitiden, adultem Morbus Still und autoinflammatorischen Erkrankungen, insbesondere dem familiären Mittelmeerfieber [1, 2].

Der größte Fehler ist, eine Infektion zu übersehen

Der größte Fehler ist sicherlich, eine Infektion oder eine Neoplasie (insbesondere lymphatische Neoplasien) zu übersehen und immunsuppressiv zu behandeln. Hier hilft nur ein diagnostischer Algorithmus zur Abklärung, der konsequent eingehalten wird [3]. Dieser wiederum hinterfragt auf jeder Stufe, ob Befunde vorhanden sind,

die anschließend eine spezifischere Diagnostik veranlassen sollten.

Striktes Einhalten des diagnostischen Algorithmus ist wesentlich

Auf der anderen Seite kann es vorkommen, dass sehr teure Diagnostik, wie zum Beispiel die Molekulargenetik bezüglich autoinflammatorischer Erkrankungen, oder invasive Diagnostik, wie eine Biopsie, zu einem relativ frühen Zeitpunkt der diagnostischen Aufarbeitung durchgeführt wird und am Ende die Symptomatik durch eine chronische Virusinfektion verursacht wurde. Auch hier ist das strikte Einhalten des diagnostischen Algorithmus wesentlich, um unnötige Kosten und Belas-

tungen für den Patienten zu vermeiden.

Prof. Dr. Ina Kötter, 4. Medizin (Rheumatologie, Immunologie, Nephrologie), Asklepios Klinik Altona, Hamburg

Literatur

- 1 Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital. *Scand J Infect Dis* 2006; 38: 632–638
- 2 Abdelbaky MS, Mansour HE, Ibrahim SI et al. Prevalence of connective tissue diseases in egyptian patients presenting with Fever of unknown origin. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord* 2011; 4: 33–41
- 3 Varghese GM, Trowbridge P, Doherty T. Investigating and managing pyrexia of unknown origin in adults. *BMJ* 2010; 341: C5470



Quelle: shutterstock

Donnerstag, 18. September 2014

Was macht der Rheumatologe falsch bei...
10:45–12:15 Uhr, Raum 3
(11:15–11:30 Uhr: ... „unklarer“ Entzündung)

Geschlechtsspezifische Unterschiede in der Therapieauswahl

Wie sehen das die Rheumatologen?



E. Siegert



G. Riemekasten

Geschlechtsspezifische Unterschiede spielen in der Rheumatologie sowohl in der Prävalenz rheumatologischer Erkrankungen als auch für die individuelle Therapieentscheidung eine große Rolle. Es gibt nicht nur Unterschiede in der Aggressivität der Erkrankungen, sondern auch geschlechtsspezifische Komorbiditäten, die eine entsprechend adaptierte Therapie sinnvoll machen, konstatieren Elise Siegert und Prof. Gabriela Riemekasten, Berlin.

Autoimmunerkrankungen zeigen häufig geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz. Beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) beträgt das Verhältnis von Männern zu Frauen 1/11, wohingegen dieses beim Diabetes mellitus Typ I bei 1,5/1 liegt. Auch die Spondylitis ankylosans (SpA) wurde früher beinahe ausschließlich bei Männern diagnostiziert. Mit der Etablierung des HLA-B27-Tests und der Diagnosekriterien zeigte sich allerdings, dass der Geschlechterunterschied in der Prävalenz der SpA durch Unterschiede in der Manifestation der Erkrankung bei Frauen vor der Etablierung des HLA-B27-Tests und der Diagnosekriterien systematisch unterdiagnostiziert worden war [1].

Geschlechtsspezifische Unterschiede auch bei Kollagenosen bekannt

Ähnliche Unterschiede in der Manifestation von rheumatischen Erkrankungen sind ebenfalls bei den Kollagenosen bekannt. Mok et al. fanden Hinweise dafür, dass Männer häufiger als Frauen an einer klinisch aktiven Lupusnephritis mit progredientem Verlauf erkranken [2]. Daraus könnten sich in Zukunft möglicherweise Empfehlungen für eine aggressivere Therapie der Lupusnephritis bei Männern ergeben.

Geschlechtsspezifische Komorbiditäten in der Rheumatologie

Das kardiovaskuläre Risiko von Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) ist um ein 2-Faches erhöht und betrifft insbesondere ältere Männer. Entsprechend empfiehlt die aktuelle Leitlinie der European League Against Rheumatism (EULAR) bei der Berechnung von kardiovaskulären Risikoprofilen von Patienten mit RA einen Faktor von 1,5 zu wählen und kardiovaskuläre

Risikofaktoren niedrigschwellig zu therapieren [3]. Die Prävalenz von Angststörungen und Depression scheint hingegen besonders bei Frauen mit rheumatologischen Erkrankungen erhöht zu sein [4]. Aus unbekanntem Grund werden diese trotz des Leidensdrucks der Patienten selten therapiert.

Ursachen für geschlechtsspezifische Unterschiede

Es gibt verschiedene Hypothesen, die Geschlechtschromosome, die Geschlechtshormone oder Mikrochimärismus für die geschlechtsspezifischen Unterschiede verantwortlich machen. Geschlechtshormone in der Schwangerschaft beeinflussen die Schubfrequenz bei SLE und RA. Daher wird Frauen mit aktivem SLE häufig von einer oralen Kontrazeption mit Kombinationspräparaten abgeraten. Therapiestudien zur Testosteronersatztherapie bei RA zeigten einen milden protektiven Effekt [5]. Unter dem Einfluss von Geschlechtshormonen wird außerdem das Mikrobiom des Darms und die Expression von proinflammatorischen Angiotensin-II Typ-1-Rezeptoren auf Immunzellen modifiziert. Hier können sich in Zukunft geschlechtsspezifische Therapieempfehlungen ergeben.

Hinweise auf Unterschiede im Ansprechen auf antirheumatische Therapien

Es hat sich gezeigt, dass Männer stärker von einer Therapie mit TNF- α -Blockern profitieren als Frauen (TNF: Tumornekrosefaktor) [6]. Gleichzeitig entwickeln Frauen unter einer Therapie mit TNF- α -Blockern – wahrscheinlich aufgrund einer gleichzeitig bestehenden subklinischen Autoimmunhepatitis – häufiger ein medikamentös-toxisches Lebersyndrom [7]. Zudem treten bei Frauen häufiger medikamentös verursachte kardiale Arrhythmien auf und sie haben aufgrund einer höheren CYP3A4-Expression eine erhöhte Clearance für Methylprednisolon.

Fertilität und Schwangerschaft

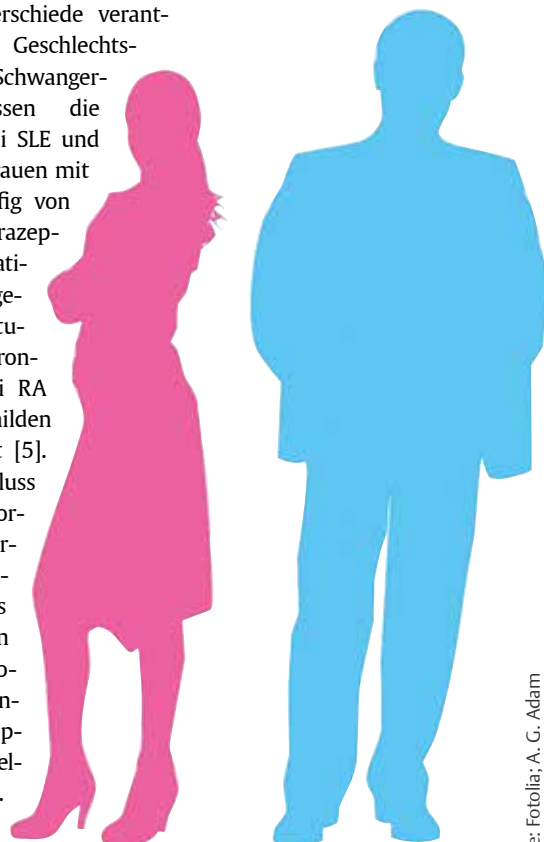
Bei Kinderwunsch und Schwangerschaft muss die immunsuppressive Therapie so gewählt werden, dass weder das Wohl des Kindes, noch das der Mutter gefährdet wird. Gleichzeitig steht dem Kinderwunsch von jungen Patientinnen mit SLE hin und wieder eine aktive Lupusnephritis entgegen, die mit gonadenschädigendem Cyclophosphamid behandelt wird.

Hierfür werden therapeutische Alternativen gesucht, die wie Mycophenolat-Mofetil (MMF) nicht mit der Gefahr einer Fertilitätsstörung einhergehen.

Elise Siegert und Prof. Dr. Gabriela Riemekasten, Tagesklinik (T 170), Med. Klinik mit Schwerpunkt Rheumatologie und klinische Immunologie, Charité Berlin

Literatur

- 1 Lee W, Reveille JD, Weisman MH. Women with ankylosing spondylitis: a review. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 449–454
- 2 Mok CC, Kwok RC, Yip PS. Effect of renal disease on the standardized mortality ratio and life expectancy



Quelle: Fotolia, A. G. Adam

of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2154–2160

- 3 Peters MJ, Symmons DP, McCarey D et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 325–331
- 4 Anyfanti P, Gavrilaki E, Pырpasopoulou A et al. Depression, anxiety, and quality of life in a large cohort of patients with rheumatic diseases: common, yet undertreated. *Clinical Rheumatol* 2014; [Epub ahead of print]
- 5 Cutolo M, Balleari E, Giusti M et al. Androgen replacement therapy in male patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 1–5
- 6 Burmester GR, Ferraccioli G, Flipo RM et al. Clinical remission and/or minimal disease activity in patients receiving adalimumab treatment in a multinational, open-label, twelve-week study. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 32–41
- 7 Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C et al. Liver injury from tumor necrosis factor-alpha antagonists: analysis of thirty-four cases. *Clinical gastroenterology and hepatology. The official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 2013; 11: 558–564 e3

Samstag, 20. September 2014

Rheumatologie und Gender
09:00–10:30 Uhr, Raum 8
(09:00–09:20 Uhr: Genderspezifische Unterschiede in der Therapieauswahl aus Rheumatologensicht)

„Culture eats strategy for breakfast“

Eine Unternehmenskultur muss wirklich gehen



N. Kobjoll

Die Wichtigkeit einer Unternehmenskultur wird immer deutlicher. Der Hintergrund ist: Menschen, die motiviert sind, finden für jedes Problem eine Lösung. Aber: Menschen, die nicht motiviert sind, finden in jeder Lösung ein Problem. Was Menschen genau motiviert, das hat (unter anderem) die Technische Universität München erforscht. Hierbei kamen Kriterien für einen attraktiven Arbeitgeber heraus, die wir uns zum großen Teil sehr zu Herzen genommen haben, berichtet Nicole Kobjoll aus dem Schindlerhof, Nürnberg.

Diese Kriterien umfassen:

- weitgehende Autonomie, das heißt Handlungsspielraum in der Arbeit, auch Fehler machen zu dürfen,
- interessante Arbeit – sie muss Sinn bieten und eine Möglichkeit zur Selbstentwicklung,
- ein gutes Arbeitsklima,
- die Möglichkeit für Weiterbildung und
- Life-Balance.

Geschichte des Schindlerhofs

Der Schindlerhof wird in diesem Jahr 30 Jahre alt – wir sind in 6 Bauetappen zu einem Geschäftshotel mit den Schwerpunkten Tagung und Gastronomie/Restaurant herangewachsen. Unser Jahresumsatz beträgt knapp 7 Millionen Euro. In uns haben wir einen großen Drang, uns permanent zu verbessern, und wir möchten immer wissen, wo wir stehen. Bereits vor 20 Jahren haben wir die ISO-Norm eingeführt – damals als das 1. Hotel in Deutschland. Seit 1997 arbeiten wir mit Total Quality Management (TQM) und haben den European Quality Award (EQA) gewonnen sowie 3-mal den Ludwig-Erhard-Preis (LEP). Ganz generell schleppen wir sehr gerne „Prinzessinnen“ ab. Wir bewerben uns also jedes Jahr für Preise und Auszeichnungen, um zu sehen, wo wir stehen und wie die jeweiligen Zielgruppen unsere Leistungsfähigkeiten einschätzen.

Stolzkultur im Team als Mehrwert

Es motiviert uns sehr, wenn es uns gelingt, dass unser Landgasthof in der fränkischen Diaspora im Vergleich mit Top-Unternehmen aller Branchen in Europa mithalten kann. 2013 wurden wir beim Great Place to Work (GPTW) als bester Arbeitgeber in Deutschland ausgezeichnet – branchenübergreifend in der Kategorie 50–500 Mitarbeiter –, europaweit waren wir bester der Branche. Der Mehrwert sind Benchmarks, ungefragte Bewerbungen, Pressearbeit, aber auch unsere Stolzkultur im Team.

Unsere „Essenz“ – die Vision – und unsere Werte

Wir sind eine Talentschmiede und gleichzeitig Pilgerstätte für wahre Herzlichkeit. Also gehen wir den „Umweg“ der Mitarbeiterorientierung, um zu hoher Kundenbegeisterung zu gelangen. Unsere Werte – das, was uns wichtig ist – sind Freude am Tun, Freiheit bei der

Arbeit und Harmonie im Miteinander.

Hier sind Beispiele dazu, was das konkret im Alltag bedeutet:

- Wir leben eine totale Transparenz: So sind beispielsweise jeden Tag für jeden Mitarbeiter im Erfolgsspiegel die Umsätze aus allen Leistungsbereichen einzusehen.
- Mitarbeiter haben große Freiheiten innerhalb ihrer Aufgaben.
- Alle 6–8 Wochen feiern wir eine Teamparty, um neue Mitarbeiter zu begrüßen, Mitarbeiter zu verabschieden und den Stand von Projekten zu erklären.
- Als neues Informations-Tool haben wir eine Mitarbeiter-App entwickelt. Mitarbeiter kommen mit ihr jederzeit von jedem Ort auf alle relevanten Informationen unseres Unternehmens – vom Dienstplan, über die Balanced Scorecard bis hin zum Jahreszielplan, zur Akademie, zu Protokollen von Qualitätszirkeln, usw.

Worauf haben die Kunden Lust?

Junge Leute haben keine Lust mehr auf schwarze Bretter. Daher entstand die Idee mit der App, die sehr gut ankommt und uns bei Great Place to Work den Sonderpreis für „Wissen und Kompetenz“ eingebracht hat. Aber worauf haben die Kunden Lust? Auch das gehört in das Konzept, in unsere Unternehmenskultur. Kundenbegeisterung kann man nur dann entstehen lassen, wenn die Stimmung im Team gut ist, und das ist ganz einfach, denn: verheißene Menschen geben keine Wärme und nur derjenige kann lächeln, dem auch zum Lachen zumute ist.

Wer passt ins Team?

Menschen (sprich Gäste/Kunden, inzwischen auch Patienten) möchten auf charmante Art und Weise verführt werden, am liebsten von Personen, die von ihrer Sache begeistert sind und dafür brennen. Denn man spürt, ob jemand begeistert ist. Motivation/Begeisterung kommt von innen. Das Unternehmen muss „nur“ gute Rahmenbedingungen schaffen. Allerdings spielt die Mitarbeiterauswahl dabei eine zentrale Rolle. Wer passt ins Team? Hierzu haben wir einen 13-stufigen Einstellungsfilter entwickelt, um sicherzugehen, die richtige Mannschaft an Bord zu haben.

st“
lebt werden



Quelle: PhotoDisc
dite, Risiko und Liquidität. Aber vor allem auch einer Unternehmenskultur, die wirklich gelebt wird! Denken Sie daran – „culture eats strategy for breakfast!“

Nicole Kobjoll, Glow & Tingle Unternehmensberatung GmbH, Nürnberg

Donnerstag, 18. September 2014

Rheumadocs – junges Netzwerk in der Rheumatologie
10:45–12:15 Uhr, Raum 16
(10:45–11:15 Uhr: Arbeitskultur mit Visionen-Werte-Strategien: Können wir aus anderen Branchen lernen?)

Führung spielt eine ganz zentrale Rolle

Nach der Auswahl der Mitarbeiter spielt jedoch auch die Führung eine ganz zentrale Rolle. Die schönste Definition der Aufgabe einer Führungskraft haben wir bei Reinhard Sprenger gelesen: Er sagt, 4 von 5 Führungskräften sind in der Lage, den Job zu machen, für den sie bezahlt werden, nämlich Rahmenbedingungen für gute Mitarbeiterleistung zu schaffen. Und genau das ist auch meine Aufgabe und die unserer gesamten Führungsmannschaft.

Optimale Rahmenbedingungen schaffen

Um aber optimale Rahmenbedingungen zu schaffen, haben wir uns einige außergewöhnliche Punkte einfallen lassen:

- Wir haben Herzlichkeitsbeauftragte in allen Leistungsbereichen.
- Wir bieten ein breites Spektrum an Weiterbildung für unser Team an: 45 verschiedene Seminare an über 50 Terminen im Jahr.
- Wir veranstalten Hauptaufgabenbörsen, damit der Job abwechslungsreich und spannend bleibt.
- Die Mitarbeiter haben viele Möglichkeiten, sich und ihre Ideen einzubringen.
- Wir haben ein System für Lob und Anerkennung.
- Wir haben ein Bilderbuch der Herzlichkeit.
- Wir sehen uns als Forscher in Sachen Herzlichkeit.

Für den weiteren Ausbau arbeiten wir sogar mit einem Theaterregisseur zusammen, der uns hilft, authentisch auf der Bühne aufzutreten, aber auch an der Körpersprache/Gestik/Mimik der Gäste zu erkennen, mit wem wir wie weit gehen können

Das Ergebnis aus all diesen Aspekten

Wir schaffen es, individuell und emotional zu sein. Wir können unsere Kunden damit berühren – und „magic moments“ entlang der Servicekette kreieren. Zudem geht es uns um Lust, Liebe und Leidenschaft die spürbar sein muss. Die große Herausforderung daran ist immer, im Moment aufmerksam zu sein. Leben ist jetzt!

Wir sind ein Familienunternehmen und denken damit langfristig. Also fragen wir uns: Was brauchen wir heute für Fähigkeiten, um

morgen noch kraftvoll „zubeißen“ zu können? Dazu bedarf es sicher einer Balance aus Wachstum, Ren-

Impressum

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

Redaktion
Simone Müller
Tel. 0711/8931-416

Herstellung & Layout
Christine List

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. 12, gültig seit 1.1.2014

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.

Arzneimittelsicherheit in der internistischen Rheumatologie

Welche Informationen liefert das RABBIT-Register?



A. Strangfeld

Das deutsche Biologika-Register RABBIT¹ wurde 2001 mit der Zulassung erster biotechnologisch hergestellter Substanzen zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis (RA) initiiert. Seither ist es

das Ziel, die langfristige Sicherheit neuer Substanzen und deren Wirksamkeit bei der Anwendung im Praxisalltag zu untersuchen, berichtet Dr. Anja Strangfeld, Berlin.

In das Register können RA-Patienten aufgenommen werden, die eine Therapie mit einem zugelassenen Biologikum oder als Kontrollgruppe eine Therapie mit einem synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatikum (sDMARD) nach Versagen mindestens einer sDMARD-Therapie beginnen. In festgelegten Abständen (zu Beginn der Thera-

pie, nach 3 und 6 Monaten und danach halbjährlich) dokumentiert der Arzt mindestens über 5, möglichst über 10 Jahre den klinischen Status, Details zur Therapie sowie unerwünschte Ereignisse. Die Patienten geben unter anderem die subjektive Krankheitslast, die Arbeitsfähigkeit und die Inanspruchnahme des Gesundheitswesens an.

Registerdaten als wichtiges Instrument der Pharmakovigilanz

Deutschlandweit wurden mittlerweile fast 13 000 Patienten von mehr als 300 Rheumatologen in das RABBIT-Register aufgenommen. Mithilfe dieser Registerdaten können viele Aspekte der Arzneimittelsicherheit untersucht werden. Für die Beurteilung der Therapiesicherheit bei Patienten der täglichen rheumatologischen Praxis sind Registerdaten ein wichtiges Instrument der Pharmakovigilanz. Dies gilt ganz besonders für Patienten, die aufgrund der Aufnahmekriterien in klinischen Studien kaum repräsentiert sind zum Beispiel durch höheres Alter oder Malignome in der Vorschicht.

Wichtiger Beitrag zur Quantifizierung des Infektionsrisikos

Mit Daten aus RABBIT konnte ein wichtiger Beitrag zur Quantifizierung des Risikos für schwerwiegende Infektionen unter einer Therapie mit Biologika geleistet werden. Erstmals wurde gezeigt, dass die bislang aus verschiedenen Registern berichtete Beobachtung, dass das relative Risiko zu Beginn einer Anti-TNF-Therapie (TNF: Tumornekrosefaktor) deutlich erhöht ist und danach abnimmt, im Wesentlichen daraus resultiert, dass:

1. Patienten mit einem hohen Risiko für Infektionen häufiger aus der mit Biologika therapierten Gruppe ausscheiden (Kohorteneffekt) und
2. das Risiko durch die Kontrolle der Krankheitsaktivität und verringerter Begleitmedikation (besonders Glukokortikoide) sinkt (individuelle Patientenebene).

Wenn nun, wie meist üblich, nur für Patientenunterschiede zur Baseline adjustiert wird, wird die Veränderung des Risikos durch den Krankheitsverlauf unterschätzt. Erst durch die Berücksich-

tigung dieser zeitlichen Veränderungen ist es möglich, das Risiko für schwerwiegende Infektionen valide zu berechnen und gleichzeitig andere Risikofaktoren sicher zu identifizieren.

RABBIT bestätigt zwar eine Erhöhung des Risikos für schwerwiegende Infektionen durch Biologika, verdeutlicht aber auch, dass über die Effektivität der Therapie und die Kontrolle der Krankheitsaktivität, die Verbesserung der Funktionskapazität sowie die Einsparung von Glukokortikoiden das Risiko wiederum gesenkt werden kann [1].

RABBIT-Risiko-Score berechnet Infektionsrisiko

Auf Basis dieser Ergebnisse wurde der RABBIT-Risiko-Score entwickelt. Er ermöglicht dem behandelnden Arzt, das Infektionsrisiko unter verschiedenen Therapien für individuelle Patienten aufgrund ihres jeweiligen Risikoprofils (Alter, Komorbidität, bisherige Therapieversuche und aktuelle Begleittherapie) zu jedem Zeitpunkt im Therapieverlauf zu berechnen. Die hohe Validität des Scores wurde vor Kurzem an einer unabhängigen Stichprobe evaluiert [2]. Ein Online-Rechner für

den Risikoscore ist unter www.biologika-register.de zugänglich.

Analysen zu kardiovaskulären Ereignissen aus RABBIT-Daten

In Analysen zu kardiovaskulären Ereignissen konnte aus RABBIT-Daten gezeigt werden, dass eine hohe Entzündungsaktivität ein bedeutender Risikofaktor für die Entstehung eines Herzinfarkts oder eines Schlaganfalls ist [3]. Mit jedem Anstieg der Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) um 5 mm pro Stunde stieg das Risiko für einen Herzinfarkt um 20% (adj. OR 1,2; 95%-KI 1,1–1,3). Für die Entwicklung eines Schlaganfalls war der aus verschiedenen Komponenten zusammengesetzte DAS28-Score aussagekräftiger als die einzelnen Parameter. Jede Erhöhung des DAS28 um eine Einheit erhöhte das Risiko für die Entwicklung eines Schlaganfalls um 60% [4].

1,5-fach erhöhte Mortalitätsrate bei RA-Patienten im Register

Im Vergleich zur Normalbevölkerung hatten RA-Patienten im Register des Deutschen Rheumaforschungszentrums Berlin eine

Familienplanung bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen

Evidenzbasierte Beratung zur Pharmakotherapie durch ungenügende Studien erschwert



R. Fischer-Betz

Die Familienplanung bei rheumatischen Erkrankungen ist eine besondere Herausforderung in der Arzt-Patienten-Beziehung und erfordert eine optimale gemeinsame Strategie. Immer noch haben Frauen mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen weniger Kinder als Frauen der Normalbevölkerung [1]. Gründe sind unter anderem die persönliche Entscheidung angesichts der Sorge um die eigene Gesundheit beziehungsweise die des Kindes, konstatiert PD Rebecca Fischer-Betz, Düsseldorf.

Frauen mit rheumatischen Erkrankungen sind bei einer ersten Schwangerschaft häufig etwas älter und haben unabhängig davon leicht erhöhte Infertilitätsraten. Die Möglichkeiten von reproduktionsmedizinischen Verfahren haben sich in den vergangenen Jahren erheblich entwickelt und sollten den Patientinnen und Partnern eher frühzeitig angeboten werden.

Nicht nur Schwangerschaft selbst muss berücksichtigt werden

Bei vorhandenem Kinderwunsch muss in der Beratung und der Planung nicht nur die Schwangerschaft selbst, sondern auch die Phase vor der Konzeption und die Stillzeit berücksichtigt werden. Aktuelle Daten zeigen, dass sich entzündliche Aktivität bei Frauen

mit rheumatoider Arthritis (RA) und Kinderwunsch in verschiedener Weise negativ auswirken kann. So zeigt eine prospektive Studie, dass mehr als 40% der Frauen mit RA bis zur erwünschten Empfängnis länger als ein Jahr warten. Zudem wurde eine signifikante Assoziation einer längeren Zeitdauer bis zur Konzeption mit einer höheren Krankheitsaktivität und mit höheren Kortisondosen (>7,5 mg/Tag) beschrieben [2].

Höhere Kortisondosen in der Gravidität führen zu unerwünschten Effekten

Einer höheren RA-Aktivität vor der Konzeption folgt oft eine persistierende Krankheitsaktivität in der Schwangerschaft, was sich wiederum negativ auf das postpartale Schubrisiko und das Risiko von Schwangerschaftskomplikationen auswirkt. Eine „Treat-to-target“-Strategie mit dem Ziel der Remission beziehungsweise „low disease activity“ wird heute daher (auch) für Frauen mit Konzeptionswunsch verfolgt. Der Trend geht dazu, „sichere“ Basistherapeutika vor der Konzeption beziehungsweise in der Schwangerschaft fortzusetzen oder auch neu einzusetzen – individuell abgestimmt auf das persönliche Risikoprofil der Frauen. Dies basiert auch auf der wachsenden Erkenntnis,

dass höhere Kortisondosen in der Gravidität mit zahlreichen unerwünschten Effekten (Frühgeburten, Gestosen, niedriges Geburtsgewicht) einhergehen.

Frauen mit systemischem Lupus erythematoses

Auch bei Frauen mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) ist das Schubrisiko in der Schwangerschaft vor allem mit der Aktivität vor der Konzeption assoziiert. Negative Prädiktoren für Fehlgeburten, Präeklampsien und Frühgeburten sind ein aktiver SLE, eine Nierenbeteiligung und positive Antiphospholipidantikörper. Bei Planung einer Schwangerschaft wird eine niedrige Krankheitsaktivität von 6 Monaten vor der Konzeption empfohlen. Eine Therapie mit Antimalariamitteln (AMM) sollte auch bei stabilem SLE fortgesetzt werden, um einem Schub vorzubeugen. Aktuelle Studien bestätigen die Sicherheit von AMM und die protektive Wirkung in Bezug auf den fetalen AV-Block bei SS-A-AK positiven Frauen. Zur Planung einer Schwangerschaft bei Nierenbeteiligung wurden praxisnahe Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) publiziert. Diese unterstreichen, dass eine Immunsuppression in dieser Situation möglichst nicht reduziert werden sollte [3]. Eine Umstellung von Mycophenolsäure auf Azathioprin ist

bei stabilem Lupus und Lupus nephritis vor der Konzeption meist problemlos möglich [4].

Sammlung von Schwangerschaften in Registern ist notwendig

Eine evidenzbasierte Beratung zur Pharmakotherapie wird durch ungenügend vorhandene Beobachtungsstudien beziehungsweise Fall-Kontroll-Studien im Rahmen von Schwangerschaften erschwert. TNF- α -Inhibitoren (TNF: Tumornekrosefaktor) sind die einzigen gut untersuchten Biologika in der Schwangerschaft; sie scheinen nicht teratogen zu sein, aber das Risiko einer Infektion nach der Geburt zu erhöhen, wenn sie in der späten Schwangerschaft gegeben werden [5]. Die langfristigen Auswirkungen auf exponierte Kinder sind gegenwärtig nicht bekannt. Zur weiteren Beurteilung der Sicherheit von Medikamenten in der Schwangerschaft sollte der Ausgang von möglichst allen Expositionen dokumentiert werden – nicht nur die positiven oder negativen Folgen. Dafür ist die Sammlung von Schwangerschaften in Registern notwendig.

Priv.-Doz. Dr. Rebecca Fischer-Betz, Sprecherin des DGRH-Arbeitskreises „Schwangerschaft und rheumatische Erkrankungen“, Stellvertretende Leiterin der Poliklinik für Rheumatologie, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf



Was ist RABBIT

Informationen für Ärzte

Informationen für Patienten

Ergebnisse

Team

Kontakt

Newsletter

Risikoscore

Willkommen auf den Seiten von RABBIT

Rheumatoide Arthritis: Beobachtung der Biologika-Therapie

RABBIT erfasst Krankheits- und Therapieverläufe von mehr als 12.000 Patientinnen und Patienten mit rheumatoider Arthritis. Sie werden deutschlandweit von rund 150 Rheumatologinnen und Rheumatologen behandelt. Die Langzeitbeobachtung liegt in den Händen der Arbeitsgruppe Pharmakoepidemiologie im Programmbereich Epidemiologie des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums in Berlin.

Fax 030-28460-716

Rheuma | Register

um etwa 1,5-fach erhöhte (standardisierte) Mortalitätsrate. Die Untersuchung der Risikofaktoren ergab, dass neben den traditionellen Risikofaktoren eine dauerhaft erhöhte Krankheitsaktivität mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [5]. Patienten, die in mehr als 80% der Beobachtungszeit eine hohe Krankheitsaktivität (DAS28 > 5,1) aufwiesen, hatten im Vergleich zu denjenigen, die in über 80% der Zeit einen geringen DAS28 < 3,2 hatten, insgesamt eine um 10 Jahre verkürzte Lebenserwartung.

Hochdosierte Glukokortikoide erhöhten Mortalitätsrisiko um Faktor 3,6

Zusätzlich erhöhten Glukokortikoide in einer Dosierung von mehr als 15 mg pro Tag das Mortalitätsrisiko um den Faktor 3,6. Patienten, die mit TNF- α -Inhibitoren oder Rituximab behandelt wurden, hatten ein signifikant gerin-

geres Mortalitätsrisiko als Patienten, die mit Methotrexat behandelt wurden. Dieser Unterschied bestand selbst dann, wenn die höhere Wirksamkeit dieser Biologika bezüglich der Senkung der Krankheitsaktivität mit eingerechnet wurde, das heißt, wenn man Patienten verglich, die durch die Therapie mit synthetischen oder

biologischen DMARDs dasselbe Niveau der Krankheitsaktivität erreicht hatten.

Dr. Anja Strangfeld, Gruppenleiterin Pharmakoepidemiologie, Programmbereich Epidemiologie, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin

Autorenerklärung:

Die Autorin gibt Verbindungen der letzten 3 Jahre an: Das deutsche Biologika-Register RABBIT wird durch einen gemeinsamen „unconditional grant“ von AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche und UCB unterstützt. Die Studienleitung besitzt volle akademische Freiheit in der Durchführung, Analyse und Publikation der Ergebnisse. Die Autorin erhielt Honorare für Vortragstätigkeiten von AbbVie, BMS, MSD, Pfizer, Roche, und UCB.

Literatur

- 1 Strangfeld A, Eveslage M, Schneider M et al. Treatment benefit or survival of the fittest: what drives the time-dependent decrease in serious infection rates under TNF inhibition and what does this imply for the individual patient? *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1914–1920
- 2 Zink A, Manger B, Kaufmann J et al. Evaluation of the RABBIT Risk Score for serious infections. *Ann Rheum Dis* 2013; [Epub ahead of print]
- 3 Meissner Y, Kühl-Habich D, Kekow J et al. Acute myocardial infarction is driven by chronic inflammation, irrespective of the kind of treatment - Data of the German biologics register RABBIT [abstract]. *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl 3): 109
- 4 Strangfeld A, Meißner Y, Richter A et al. Risk factors for stroke in patients with rheumatoid arthritis – results

from the german biologics register. *ACR San Diego* 2013

- 5 Listing J, Kekow J, Manger B et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF- α inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis* 2013; [Epub ahead of print]

Donnerstag, 18. September 2014

Zu Risiken und Nebenwirkungen – Neues zur Arzneimittelsicherheit 10:45–12:15 Uhr, Raum 8 (11:25–11:45 Uhr: Arzneimittelsicherheit in der internistischen Rheumatologie – welche Informationen liefert das RABBIT-Register)

Autorenerklärung:

Die Autorin gibt Verbindungen während der letzten 3 Jahre an: Advisory-Board-Mitglied der Firma Pfizer, Forschungsunterstützung von UCB, Vortragshonorare der Firmen AbbVie, Essex, BMS, UCB, Pfizer und Chugai.

Literatur

- 1 Clowse ME, Chakravarty E, Costenbader KH et al. Effects of infertility, pregnancy loss, and patient concerns on family size of women with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 668–674
- 2 Brouwer J, Hazes JMW, Laven JSE et al. Fertility in women with rheumatoid arthritis: influence of disease activity and medication. *Ann Rheum Dis* 2014; [Epub ahead of print]
- 3 Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendation for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1771–1782
- 4 Fischer-Betz R, Specker C, Brinks R et al. Low risk of renal flares and negative outcomes in women with lupus nephritis conceiving after switching from mycophenolate mofetil to azathioprine. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1070–1076
- 5 Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1317: 32–38

Freitag, 19. September 2014

Familienplanung und Schwangerschaft: Was muss der Rheumatologe heute wissen?
09:00–10:30 Uhr, Raum 1
(09:00–09:30 Uhr: Update Familienplanung bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen)

Neue Angriffspunkte bei rheumatoider Arthritis

Was kann die Therapie noch verbessern?



A. Rubbert-Roth

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist nicht nur die häufigste entzündliche Systemerkrankung mit vorwiegender Manifestation im Bereich der Gelenke, sondern kann zudem als Prototyp einer entzündlichen Erkrankung angesehen werden, an der exemplarisch gezeigt werden konnte, dass die Umsetzung von Prinzipien wie „tight control“ und „treat to target“ mit einem besseren Langzeitergebnis assoziiert ist. Doch was kann die Therapie dann noch verbessern? Neben der optimalen Strategie geht Prof. Andrea Rubbert-Roth, Köln, hier unter anderem der Frage nach, ob und inwieweit sich neue Medikamente im Therapiealgorithmus einfinden können und werden.

Gemäß den Empfehlungen der European League Against Rheumatism (EULAR) von 2013, die vor wenigen Monaten publiziert wurden [1], kann die Initialtherapie mit Methotrexat (MTX) weiterhin als Standard angesehen werden. Allerdings konnte man basierend auf mehreren kürzlich vorgestellten Studien auch einige neue Daten zu MTX erfahren: Beispielsweise gibt es eine offensichtlich limitierende orale Bioverfügbarkeit von MTX, die dafür spricht, bei höheren Dosierungen MTX vorzugsweise parenteral einzusetzen.

Stellenwert einer Kombinationstherapie mit DMARD bestätigt

Der Stellenwert einer Kombinationstherapie mit konventionellen

krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) konnte in Studien wie TEAR¹ und tREACH² bestätigt werden. Der frühe, jedoch zeitlich begrenzte Einsatz von Glukokortikoiden erleichtert die initiale Symptomkontrolle und verlangsamt die radiologische Progression. Bedauerlicherweise zeigt eine kürzlich publizierte Arbeit, dass Glukokortikoide dosisabhängig mit einer erhöhten Mortalität und insbesondere kardiovaskulären Mortalität assoziiert sind [2].

Zahl verfügbarer Biologika übersteigt die der DMARDs

Bemerkenswert ist, dass die Zahl der verfügbaren Biologika, die zur Therapie der RA zugelassen sind, bereits jetzt die Zahl der konventionellen DMARDs deutlich übersteigt. Neben den TNF-Blockern (TNF: Tumornekrosefaktor) sind auch Tocilizumab und Abatacept sowie in bestimmten Situationen Rituximab nach DMARD-Versagen gemäß den EULAR-Empfehlungen einsetzbar. Studien wie AMPLE³ und ADACTA⁴ ermöglichen den direkten Vergleich ver-

schiedener Biologika in bestimmten RA-Kohorten mit beziehungsweise ohne MTX-Therapie. Die Blockade von Interleukin 6 (IL-6) wird mittlerweile als attraktives Target nicht nur in der RA gesehen, sondern auch als potenzielles Therapieprinzip bei anderen entzündlich-rheumatischen Erkrankungen wahrgenommen. Daher ist es nicht überraschend, dass verschiedene andere monoklonale Antikörper sowohl gegen IL-6 wie auch gegen seinen Rezeptor derzeit im Rahmen klinischer Studien untersucht werden. Ob sich diesbezüglich Unterschiede hinsichtlich der Effektivität, der Sicherheit und der Immunogenität zeigen werden, bleibt abzuwarten.

Immunogenität therapeutischer Antikörper ist wichtiges Thema

In 2015 wird erstmals die Zulassung von Biosimilars in Deutschland erwartet, deren Stellenwert im Therapiealgorithmus noch unklar ist. Im Vergleich zu neuen Biologika liegt bei Biosimilars der Schwerpunkt der Entwicklung auf der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Charakterisierung der Präparate. Die klinischen Studien sind in der Regel bezüglich der teilnehmenden Patienten zahlenmäßig limitiert und betreffen nicht alle möglichen späteren Indikationen. Neuere Studien, insbesondere auch zu den Biosimilars, zeigen außerdem, dass die Immunogenität therapeutischer Antikörper ein wichtiges Thema geworden ist.

Erste Studien zum Einsatz von TNF-Blockern zeigen bereits, dass die Implementierung von Serumspiegelbestimmungen und der Nachweis von Anti-Drug-Antikörpern im Therapiealgorithmus insbesondere bei Patienten mit Therapieversagen eine rationelle Therapieentscheidung erleichtern kann [3].

Neue Targets bei der RA

Neue Therapieoptionen mit möglichst gutem Sicherheitsprofil werden auch weiterhin benötigt. In der klinischen Entwicklung sind derzeit monoklonale Antikörper, die sich gegen GM-CSF („granulocyte macrophage colony-stimulating factor“) beziehungsweise seinen Rezeptor richten [4]. Secukinumab ist ein Antikörper gegen IL-17, dessen Effektivität bei der ankylosierenden Spondylitis und der Psoriasis Arthritis gezeigt werden konnte. Im Gegensatz dazu sind die Ergebnisse bei RA schwierig zu interpretieren. Die Blockade von IL-20 scheint andererseits bei der Psoriasis kein funktionierendes Therapieprinzip zu sein, bei der RA hingegen ist IL-20 ein vielversprechendes neues Target.

Prof. Dr. Andrea Rubbert-Roth, Medizinische Klinik I, Uniklinik Köln

Autorenerklärung:

Die Autorin gibt Verbindungen der letzten 3 Jahre an: Honorare für Vorträge bzw. Advisory Board von den Firmen AbbVie, BMS, Chugai, Pfler, Roche, MSD, Pfizer und UCB.

Literatur

- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations



Quelle: ccvision und Thüeme Verlagsgruppe; M. Zimmermann

for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. Ann Rheum Dis 2014; 73: 492–509

Del Rincon I, Battafarano DF, Restrepo JF et al. Glucocorticoid dose thresholds associated with all-cause and cardiovascular mortality in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheumatol 2014; 66: 264–272

Garces S, Antunes M, Benito-Garcia E et al. A preliminary algorithm introducing immunogenicity assessment in the management of patients with RA receiving tumour necrosis factor inhibitor therapies. Ann Rheum Dis 2014; 73: 1138–1143

- Burmester GR, Weinblatt ME, McInnes IB et al. Efficacy and safety of mavrilimumab in subjects with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1445–1452

Samstag, 20. September 2014

RA: neue Bilder, neue Ziele und alte Bekannte

09:00–10:30 Uhr, Raum 3

(09:30–09:50 Uhr: Neue Angriffspunkte: Was kann die Therapie noch verbessern?)

Forum der Industrie

Digitale Ulzerationen bei systemischer Sklerose vermeiden

„Durch die stark schmerzenden digitalen Ulzerationen wird Alltägliches, wie Hausarbeit oder Körperpflege, zur Qual“, berichtete Dr. Konstanze Vogt, Ärztin und SSC-Patientin, bei einem Pressegespräch Actelions anlässlich des europäischen Sklerodermie-Tages. „Fortschreitende Wundinfektionen, Wundheilungsstörungen und Gangrän schränken die Funktion der Hand – gegebenenfalls bis hin zur Arbeitsunfähigkeit – ein“, erläuterte Prof. Stefan Beisert, Dresden.

Prof. Gabriela Riemekasten, Berlin, betonte in diesem Zusammenhang: „Die Früherkennung ist wichtig, um digitale Ulzerationen und Organkomplikationen bei systemischer Sklerose (SSc) rechtzeitig behandeln zu können.“ Dabei ist die SSC-Diagnose aufgrund der heterogenen Symptome nicht immer leicht. Sehr frühe Hinweise auf eine systemische Sklerose geben die sogenannten „Red Flags“ (Raynaud-Syndrom, „puffy fingers“ und antinukleäre Antikörper) [1–5]. Die Therapie muss laut Riemekasten sowohl auf die Abheilung

bestehender als auch auf die Prävention neuer Geschwüre abzielen. Als einzige zugelassene Reizdivprophylaxe digitaler Ulzerationen bei Patienten mit systemischer Sklerose [2, 3] hat sich der duale Endothelin-Rezeptor-Antagonist (ERA) Bosentan (Tracleer®) bewährt, der in den Leitlinien der „European League Against Rheumatism“ (EULAR) mit einer A-Empfehlung bewertet wird [5–7].

Klassifikationskriterien – diagnostisches Tool und Grundlage für Studieneinschluss

Die systemische Sklerose manifestiert sich durch ausgedehnte Bindegewebsverhärtungen in der Haut und den inneren Organen, wie zum Beispiel im Gastrointestinaltrakt sowie in Nieren, Herz und Lunge. Hinzu kommt eine progressive Vaskulopathie. Bei SSC-Verdacht soll die 2013 überarbeitete Klassifikation [8] dabei helfen, Patienten nach einheitlichen Kriterien zu klassifizieren und in Studien einzuschließen. Zudem sollen diese Klassifikationskriterien nach Validierung als diagnostisches Tool

dienen. Beispiele für Kriterien sind das Raynaud-Syndrom, Hautverdickungen an den Fingern beider Hände proximal der Fingergrundgelenke, Sklerodaktylie, Läsionen an den Fingerspitzen, Teleangiectasie oder abnorme Nagelpfalzkapillaren.

Zur Basistherapie gehören Medikamente und eine regelmäßige lokale Wundversorgung mit Verbandwechsel und Schmerzmanagement. „Das Auftreten weiterer Ulzerationen zu vermeiden, ist entscheidend. Den Patienten kann dadurch viel Leid erspart und Lebensqualität erhalten werden“, so Riemekasten.

Endothelin-Rezeptor-Antagonismus kontra Vaskulopathie – weniger Ulzerationen

Aktuelle Langzeitdaten untermauern die Ergebnisse der Zulassungsstudien mit Bosentan [6, 7]: Bei Studienende nach 3 Jahren zeigten 80% der Verumpatienten keine neuen Ulzerationen [9]. Eine offene, retrospektive Verlängerungsstudie bestätigt diese Ergebnisse: 80% der SSC-Patienten, die auf-

grund einer assoziierten pulmonal arteriellen Hypertonie (APAH) im Mittel 3,6 Jahre mit dem auch für diese Indikation zugelassenen Endothelin-Rezeptor-Antagonisten behandelt wurden, wiesen bei Studienende keine neuen Ulzera auf. In der Kontrollgruppe, die nicht mit Bosentan behandelt wurde, war der Anteil an Patienten ohne neue Geschwüre mit 46,7% signifikant geringer (p=0,0015) [10].

Literatur

- Avouac J, Franssen J, Walker UA et al. Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi Consensus Study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. Ann Rheum Dis 2011; 70: 476–481
- Walker UA, Tyndall A, Czirják L et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. Ann Rheum Dis 2007; 66: 754–763
- Pavlov-Dolijanovic S, Damjanov NS, Stojanovic RM et al. Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3,029 patients with primary Raynaud's phenomenon. Rheumatol Int 2012; 32: 3039–3045

- Johnson SR, Franssen J, Khanna D et al. Validation of potential classifications criteria for systemic sclerosis. Arthritis Care Res 2012; 64: 358–367

- Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis 2011; 70: 32–38

- Korn JH, Mayes M, Mallucci Cerinic M et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. Arthritis Rheum 2004; 50: 3985–3993

- Tracleer®-Fachinformation
- van den Hoogen F, Khanna D, Franssen J et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1747–1755

- Tsifetaki N, Botzoris V, Alamanos Y et al. Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis: a prospective 3-year follow-up study. J Rheumatol 2009; 36: 1550–1552

- Cozzi F, Pigatto E, Rizzo M et al. Low occurrence of digital ulcers in scleroderma patients treated with bosentan for pulmonary arterial hypertension: a retrospective case-control study. Clin Rheumatol 2013; 32: 679–683

Quelle: nach Informationen der Actelion Pharmaceuticals Deutschland GmbH, Freiburg

Axiale Spondyloarthritis

Entzündungshemmung und Röntgenprogression



J. Braun

Bei Patienten mit möglicher axialer Spondyloarthritis (axSpA) zielt die bildgebende Diagnostik auf den Nachweis akuter entzündlicher Veränderungen beziehungsweise chronischer struktureller Läsionen

im Achsenskelett. Den größten Stellenwert haben hierbei die konventionelle Röntgentechnik und die Magnetresonanztomografie (MRT), berichtet Prof. Jürgen Braun, Herne.

Für die Detektion aktiver entzündlicher Veränderungen wird in fast allen Stadien die MRT mit Fettsuppression, zum Beispiel mit TIRM-Technik, für den akuten Entzündungsnachweis eingesetzt. Hierbei stellt sich zumeist ein Knochenmarködem (Osteitis) dar. Da sich zu Beginn der krankheitsspezifischen Symptomatik im Achsenskelett die Entzündung primär in den

¹ OASIS = Outcome in AS International Study

Sakroiliakalgelenken manifestiert, ist die frühe Bildgebung in diesem Bereich von besonderer Bedeutung. Im weiteren Krankheitsverlauf treten meist entzündliche Veränderungen beziehungsweise eine Knochenneubildung im Bereich der Wirbelsäule auf.

Welches Verfahren bei welchem Patienten?

Welchem Verfahren jeweils der Vorzug zu geben ist, richtet sich nach der im Vordergrund stehenden Fragestellung und der vom Arzt zu verantwortenden Exposition des Patienten mit ionisierenden Strahlen. Bei Patienten mit gesicherter axSpA werden MRT-Untersuchungen des Achsenskeletts zum Nachweis entzündlicher Veränderungen in der Wirbelsäule grundsätzlich beschwerdeorientiert durchgeführt. Wirbelkörperecken (Spondylitis), kleine Wirbelgelenke (Spondylarthritis) sowie Sehnenansätze (Enthesitis) stehen hierbei im Fokus der Betrachtung.

Strukturveränderungen oft erst nach mehreren Jahren feststellbar

Mit der konventionellen Röntgentechnik werden strukturelle chro-

nische Veränderungen im Achsenskelett beurteilt. Während etwa 20% der Patienten bereits nach 2 Jahren röntgenologische Veränderungen im Sinne einer Sakroiliitis haben, können bei vielen anderen Patienten mehrere Jahre vergehen, bis solche Strukturveränderungen festgestellt werden. Diese bestehen in der Wirbelsäule vor allem aus Syndesmophyten, Spondylitis (Romanus-Läsion), Spondylodiscitis (Anderson-Läsion), Kasten- oder Tonnenwirbeln und Ankylosierungen (im Extremfall Bambusstabwirbelsäule). Das Ausmaß der röntgenologischen Manifestationen korreliert zwar grob mit der Einschränkung von Funktion und Mobilität, aber auch Entzündungen wirken sich auf diese Parameter aus. Röntgenuntersuchungen der Wirbelsäule sollten wegen der meist geringen Progredienz in der Routine grundsätzlich nicht häufiger als alle 2 Jahre durchgeführt werden.

NSAR-Therapie wirkt bei den meisten Patienten sehr gut

Die Therapie mit nichtsteroidalen Antiphlogistika (NSAR) wirkt bei den meisten Patienten mit axSpA sehr gut auf die typischen klini-

schen Symptome wie den entzündlichen Rückenschmerz. Die kontinuierliche Therapie mit NSAR ist klinisch wirksamer als die „Bei-Bedarf“-Behandlung und diese hat offenbar auch Vorteile hinsichtlich der Röntgenprogression. Dies trifft vor allem auf Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern zu. Die Therapie mit Biologika, vor allem mit den TNF-Blockern (TNF: Tumornekrosefaktor), reduziert neben der klinischen Schmerzsymptomatik auch die durch Steifigkeit bedingte Funktionseinschränkung der Wirbelsäule und nachgewiesenermaßen hochsignifikant die mittels MRT nachgewiesene Achsenskelettentzündung. Eine wesentliche Beeinflussung der Röntgenprogression scheint den Biologika aber – zumindest in den ersten Jahren – nicht zuzukommen. Dies könnte sich nach mehrjähriger Therapie jedoch anders darstellen.

Frühzeitige Entzündungshemmung als Interventionsziel

Zusammengefasst ist die axSpA durch Entzündung und Knochenneubildung im Achsenskelett charakterisiert. Bildgebende Verfahren können beide Pathologien gut

darstellen und den Verlauf anzeigen. Die Korrelation mit klinischen Funktionsparametern ist gut. Der Zusammenhang zwischen Entzündung und Knochenneubildung ist anhaltender Gegenstand der Forschung in diesem Bereich. Kürzlich publizierte Daten aus der OASIS¹-Kohorte zeigten über einen Verlauf von 12 Jahren, dass erhöhte Entzündungsparameter eindeutig mit einer vermehrten Knochenneubildung assoziiert sind. Daher scheint eine Unterdrückung dieser Entzündung ein sinnvolles Interventionsziel im Sinne von „Treat to Target“ zu sein. Pathophysiologische Überlegungen führen zu der Hypothese, dass eine möglichst frühzeitige und konsequente Entzündungshemmung beziehungsweise –beseitigung wohl die größten Erfolgsaussichten haben dürfte. Konkrete Daten werden diese Frage hoffentlich bald beantworten.

Prof. Dr. Jürgen Braun, Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne

Freitag, 19. September 2014

SpA
16:45–18:15 Uhr, Raum 2
(17:45–18:05 Uhr: Wirkungsspektrum von NSAR im Vergleich mit Biologika bei axSpA)

Physikalische Therapie und Knochenstoffwechsel

Gibt es einen Link?



U. Lange

In einer Vielzahl von Studien konnte nachgewiesen werden, dass sowohl durch die lokale Wärmetherapie als auch durch die Ganzkörperhyperthermie das Zytokinmilieu beeinflusst werden kann. Neben den Auswirkungen auf die Zytokine des Immunsystems beeinflusst eine Ganzkörperhyperthermie auch noch weitere molekulare Mechanismen. Dazu gehören beispielsweise die zentralen molekularen Mechanismen des Knochenstoffwechsels in Form des RANK/RANKL/OPG-Systems, berichtet Univ.-Prof. Uwe Lange, Bad Nauheim.

Der lösliche Mediator RANKL („receptor activator of nuclear factor- κ B ligand“), der vor allem von mesenchymalen Zellen und Osteoblasten sezerniert wird, vermittelt durch die Bindung an den membranständigen Rezeptor RANK, der auf Osteoklasten und deren Vorläuferzellen exprimiert wird, eine Aktivierung der Osteoklasten beziehungsweise eine Ausdifferenzierung der osteoklastären Vorläufer und somit eine Stimulierung der Knochenresorption.

Osteoprotegerin reguliert RANKL

Osteoprotegerin (OPG) reguliert die aktivierende Wirkung von RANKL, indem OPG als löslicher Rezeptor ohne Signalwirkung (sog. „decoy receptor“) RANKL kompetitiv bindet und damit inaktiviert. Es konnte gezeigt werden, dass ein anhand einer Erhöhung des RANKL/OPG-Quotienten im Serum messbares Ungleichgewicht im RANKL/

RANKL/OPG-System bei der primären und bei der sekundären Osteoporose von zentraler Bedeutung ist.

RANKL als zentrales osteoimmunologisches Bindeglied

Die entzündlich induzierte sekundäre Osteoporose zeichnet sich durch eine vermehrte Produktion und Freisetzung des RANKL durch aktivierte Entzündungszellen/Immunzellen aus. RANKL ist somit bei den entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ein zentrales osteoimmunologisches Bindeglied. Dies hat sich in tierexperimentellen Untersuchungen zur rheumatoiden Arthritis (RA) und den Spondylarthritiden anhand einer Erhöhung des RANKL/OPG-Quotienten in osteodestruktiven Phasen bestätigt.

Therapeutische Hyperthermie durch Aufenthalte in Radonstollen

Bei der ankylosierenden Spondylitis (AS) und der RA tritt häufig eine

sekundäre Osteoporose auf, und Patienten profitieren oft von einer therapeutischen Hyperthermie. Daher wurde der Frage nachgegangen, ob bei der AS und der RA auch zentrale Zytokine des Knochenstoffwechsels günstig beeinflusst werden können. In der Studie wurde die therapeutische Hyperthermie durch Aufenthalte im Radonstollen in Bad Gastein-Böckstein in Österreich appliziert (Lufttemperatur im Stollentherapiebereich zwischen 37,5 und 41,5°C, Luftfeuchte 70–100%, Radonkonzentration ca. 44 kBq/m³).

Untersuchung von 3 Studiengruppen

Über 3 Wochen wurden 3 Gruppen einer seriellen Therapie mit 12 Aufenthalten zu je 60 min unterzogen:

- eine Gruppe mit 24 AS-Patienten: Durchschnittsalter 58 Jahre, nur bedarfsweise Einnahme nichtsteroidaler Antirheumatika (NSAR), keine Therapie mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARD) oder Biologika;
- eine altersvergleichbare Gruppe mit 25 RA-Patienten: 16/25 unter einer Prednisolondosis von durchschnittlich 5 mg/Tag, 23/25 hatten eine regelmäßige NSAR-Therapie und alle Patienten hatten eine DMARD-Monotherapie mit Sulfasal-

zin, Methotrexat oder Leflunomid;

- eine altersvergleichbare Gruppe mit 24 OA-Patienten: 16/24 mit einer NSAR-Bedarfsmedikation.

Wie wirkte sich die serielle Radonstollentherapie aus?

Durch die serielle Therapie verringerte sich der RANKL/OPG-Quotient in der AS- und RA-Gruppe signifikant, nicht hingegen in der OA-Gruppe. Zudem konnte bei den RA- und OA-Patienten ein signifikanter Rückgang des die RANKL-Sekretion stimulierenden Zytokins Tumornekrosefaktor α (TNF- α) festgestellt werden, während bei den AS-Patienten nur ein tendenzieller Rückgang bestand. Ferner nahmen bei den RA-Patienten die Anti-CCP-Antikörper (CCP: zyklisches zitruelliniertes Peptid) signifikant ab, die nach neuesten Erkenntnissen die osteoklastäre Knochenresorption durch direkte Stimulation induzieren können.

Befunde belegen Verschiebung der molekularen Mechanismen

Zusammenfassend belegen die Befunde eine Verschiebung der molekularen Mechanismen des Knochenstoffwechsels bei AS und RA zu einem osteoanabolen Milieu. Allerdings ist in dieser Studie nicht zu klären, ob die Wirkung allein durch die Hyperthermie

vermittelt wird oder ob das Radonklima ebenfalls bedeutsam ist.

Eingriff in Regulationsystem bietet großes Forschungsfeld

Methoden der molekularen Medizin ermöglichen es inzwischen, zentrale Botenstoffe des inflammatorischen Geschehens, die unter anderem für die Wechselwirkungen zwischen Knochenzellen und Immunzellen von zentraler Bedeutung sind, sowie deren Beeinflussung durch Applikation physikalischer Therapiemaßnahmen zu analysieren. Der Eingriff in dieses zentrale Regulationssystem bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen durch Physiotherapeutika ist spannend und faszinierend zugleich und bietet zukünftig ein großes Forschungsfeld.

Univ.-Prof. Dr. Uwe Lange, Professur für Internistische Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Universität Gießen; Abteilung Rheumatologie, klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

Samstag, 20. September 2014

Rheumatische Erkrankungen – jenseits medikamentöser Therapie
09:00–10:30 Uhr, Raum 15
(10:00–10:30 Uhr: Physikalische Therapie und Knochenstoffwechsel – gibt es einen Link?)

Neue Wege bei rheumatoider Arthritis

Wann und wie Medikamente reduzieren?



K. Krüger

Ein naheliegender und oft geäußertes Wunsch der Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) ist, im Status der guten therapeutischen Einstellung die medikamentöse Therapie zurückzufahren oder gar probenhalber zu beenden. In früheren, durch eher eingeschränkte Behandlungsmöglichkeiten gekennzeichneten Zeiten erschien diese Möglichkeit utopisch und war bis auf Ausnahmen zum Scheitern verurteilt. Heute ist aus dieser Utopie eine diskutierbare Möglichkeit geworden, die auch in Leitlinien und Empfehlungen thematisiert wird [1] und vor dem Hintergrund der langfristigen Therapiekosten auch die Kostenträger interessiert, konstatiert Prof. Klaus Krüger, München.

Tatsächlich widmen sich immer mehr Studien der Therapiedeesealation, und es gibt durchaus hoffnungsvolle Ansätze [2]. Als Voraussetzung für den Therapieabbau gilt eine stabile Einstellung, vorzugsweise eine Remission für mindestens 6, besser für 12 Monate [1].

„Shared decision“ als weitere Voraussetzung

Eine weitere Voraussetzung ist die „shared decision“: Nicht nur der Rheumatologe muss von der Machbarkeit eines Therapieabbaus überzeugt sein, sondern auch der Patient muss die Bereitschaft hierzu erklären. Die optimale Reihenfolge für den Abbau ist strittig.

Sinnvoll erscheint zunächst das Ausschleichen der Glukokortikoidtherapie, bedenkt man die mit der Langzeitanwendung zunehmenden Probleme unter dieser Therapie.

Reine Therapie mit synthetischen DMARD

Bei reiner Therapie mit synthetischen krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (sDMARD) wie Methotrexat (MTX) stellt sich die Frage nach der weiteren Reihenfolge nicht. Das sDMARD wird im ersten Schritt in der Dosis reduziert und bei weiterhin stabiler Einstellung schlussendlich probatorisch abgesetzt. Bei laufender sDMARD-Kombinationstherapie werden zunächst die Kombinationspartner reduziert und eine Mo-

notherapie mit MTX angesteuert, anschließend die Monotherapie wie oben beschrieben abgebaut. Das komplette Absetzen gelingt eher selten, bei Wiederbeginn ist jedoch die Erfolgsaussicht gut [3].

Kombinationstherapie mit Biologikum und MTX

Bei laufender Kombinationstherapie mit einem Biologikum und MTX ist eine vorsichtige Ausweitung der Intervalle zwischen den Biologikaapplikationen der erste Schritt, der bei stabiler Einstellung sehr häufig gelingt. Es folgt ein Absetzen des Biologikums und zum Schluss ein Ausschleichen der DMARD-Therapie (meist MTX). Die Empfehlung, zuerst das Biologikum abzubauen, ist nicht evidenzbasiert, sondern hat ausschließlich ökonomische Gründe. Studien, in denen ein komplettes Absetzen der Biologikatherapie erprobt wurde, liefern kontroverse Ergebnisse [4]. Klar scheint jedoch, dass ein Absetzen nur bei früher, stabil eingestellter RA aussichtsreich ist.

Weiterer Prädiktor: früher Beginn der gezielten DMARD-Therapie

Als weiterer Prädiktor hat sich ein sehr früher Beginn der gezielten DMARD-Therapie erwiesen. In der



Quelle: PhotoDisc

holländischen BEST¹-Studie waren diese beiden Vorbedingungen erfüllt: Unter den Patienten, die im Rahmen dieser Studie die Therapie mit Infliximab begannen, konnte der TNF-Blocker (TNF: Tumornekrosefaktor) später in 64% der Fälle wieder abgesetzt werden, in einem Teil der Fälle sogar für mehrere Jahre [5].

Bei Therapieabbau muss die weitere Überwachung gesichert sein

Erfolgt ein Therapieabbau, muss eine weitere Überwachung gesichert sein, da eine hohe Wahrscheinlichkeit für erneute Therapiebedürftigkeit nach unterschiedlich langem Intervall gegeben ist. Die gute Nachricht: In allen Studien wird berichtet, dass beim Wiederbeginn einer versuchsweise beendeten Therapie ein erneutes Ansprechen – egal ob sDMARD oder Biologikum – fast

immer gelingt. Der Versuch eines Therapieabbaus kann somit ohne großes Risiko unternommen werden.

Prof. Dr. Klaus Krüger, Praxiszentrum St. Bonifatius, Praxisgemeinschaft mit Dres. G. + P. Kellerer, München

Literatur

- Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2013 update. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 492–509
- Tanaka Y. Next stage of RA treatment: is TNF inhibitor-free remission a possible treatment goal? *Ann Rheum Dis* 2013; 72 (Suppl 2): ii124–ii127
- Scott IC, Kingsley GH, Scott DL. Can we discontinue synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs in rheumatoid arthritis? *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (Suppl 78): S4–S8
- Kavanaugh A, Smolen JS. The when and how of biologic agent withdrawal in rheumatoid arthritis: learning from large randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (Suppl 78): S19–S21
- Allart CF, Lems WF, Huizinga TWJ. The BeSt way of withdrawing biologic agents. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31 (Suppl 78): S14–S18

Samstag, 20. September 2014

Was, wann, wie? Therapiestrategien für die Praxis
10:45–12:15 Uhr, Raum 3
(11:15–11:35 Uhr: Neue Wege – wann und wie bei RA Medikamente reduzieren?)

Forum der Industrie

Rheumatoide Arthritis: Rituximab zugelassen als „2-Stunden-Infusion“

Rituximab (RTX; MabThera®) in Kombination mit Methotrexat (MTX) ist seit 2006 für die Behandlung der schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) zugelassen. Neu ist nun eine Zulassungserweiterung für eine verkürzte Folgeinfusion über 2 Stunden, sodass RTX deutlich schneller appliziert werden kann [1]. Davon profitieren sowohl Ärzte als auch Patienten, denn dies kann eine bis zu 53%ige Zeitersparnis mit sich bringen. Die Zulassungserweiterung macht die B-Zell-gerichtete Therapie praktikabler für den Praxisalltag – und dies bei vergleichbarer Verträglichkeit [2].

Patienten, die unter RA leiden, müssen oft lange Zeit in der Klinik oder der Arztpraxis verbringen. Im Behandlungsalltag spielt dieser Zeitfaktor für Ärzte und Patienten eine wichtige Rolle. Die Infusionszeit kann bei intravenösen Applikationsformen bis zu mehrere Stunden beanspruchen.

Schnellere Infusionsgeschwindigkeit der Folgeinfusion mit RTX

Die Zulassungserweiterung für RTX für eine verkürzte Folgeinfusion über 2 Stunden beruht auf den Da-

ten der multizentrischen, offenen Studie RATE-RA¹. Unter Teilnahme von 351 Patienten verglich diese Studie das herkömmliche Therapieschema von RTX mit dem neuen Infusionskonzept der verkürzten Applikationsform. Im Anschluss an die erste Infusion können mit dieser Zulassungserweiterung alle weiteren Infusionen über 2 Stunden verabreicht werden, sofern die erste gut vertragen wurde [2].

Ärzte und Patienten gewinnen ein bis zwei Stunden pro Infusion

Ein Blick in den Alltag der Ärzte und Patienten zeigt besonders, welche praktischen Vorteile mit der verkürzten Infusion verbunden sein können:

- Die Terminfindung wird vereinfacht und Ausfallzeiten bei der Arbeit können reduziert werden, was vor allem für berufstätige RA-Patienten von Vorteil ist.
- Aufgrund der Zeitersparnis können Ärzte und ihr Personal die Zeit für andere Aufgaben nutzen und zum Beispiel mehr Patienten behandeln.
- Oft mussten RTX-Patienten und ihre Therapeuten über die Mittagspause zur Infusion verweilen. Ist eine verkürzte Applikation machbar, ist dies nicht mehr zwingend nötig.
- Ein weiterer Pluspunkt ist das komfortable Therapieintervall

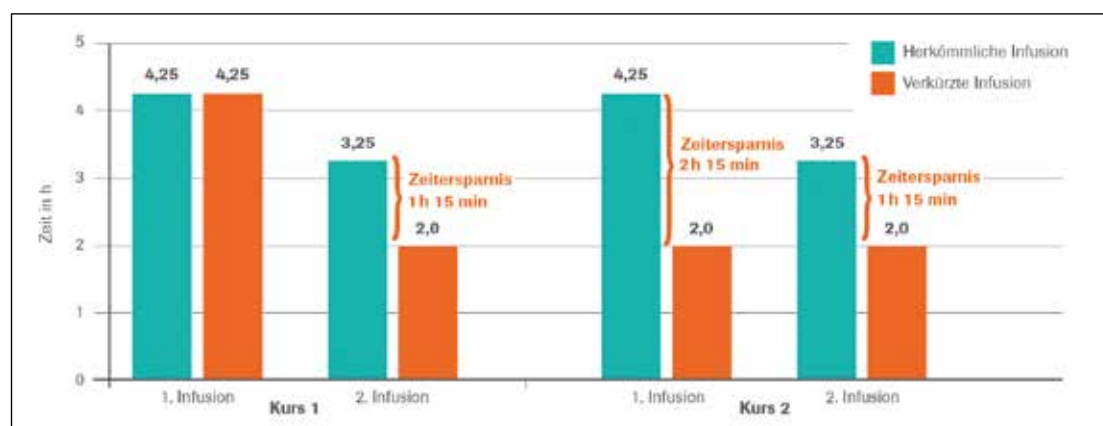


Abb. 1 Das neue Infusionskonzept von RTX bietet Ärzten und Patienten eine große Zeitersparnis. Quelle: mod. nach [1] und [2]

von RTX. Ab dem zweiten Kurs ist nun nach 2 Infusionen à 2 Stunden ein infusionsfreier Zeitraum von 6 Monaten möglich.

Vergleichbare Verträglichkeit bei verkürzter Infusionsdauer

Die Rate infusionsbedingter Reaktionen (IRR) ist vergleichbar mit der unter dem herkömmlichen RTX-Schema, wie die RATE-RA-Studie belegt. Die Studie bestätigt zudem erneut: Die Anzahl der IRR sinkt – wie vom bisherigen Schema bereits bekannt – bei weiteren Infusionen [2]. Weitere für die Praxis relevante Ergebnisse der Studie sind: Die verkürzte Infusionsdauer mit RTX sollte nur eingesetzt werden, wenn die vorherige Infusion gut vertragen wurde oder keine ande-

ren Gründe dagegen sprechen [1]. Bei Patienten mit signifikanten kardiovaskulären Erkrankungen oder schwerwiegenden Infusionsreaktionen nach vorangegangener intravenöser Biologikatherapie ist die schnellere Infusion nicht zu empfehlen. Ebenso gilt, dass bei Patienten, bei denen schwere Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) während der ersten Infusion von RTX auftraten, nicht mehr als die halbe Infusionsgeschwindigkeit des ersten Schemas appliziert werden sollte. Grundsätzlich ist bei der verkürzten Infusion auf eine Konzentration von 4mg/ml bei einem Gesamtinfusionsvolumen von 250 ml zu achten [1, 2].

Fazit

Sofern die erste Infusion von RTX über circa 4 Stunden und 15 Minu-

ten gut vertragen wurde, können alle weiteren Infusionen verkürzt über 2 Stunden gegeben werden. Das neue Infusionskonzept bietet Ärzten und Patienten eine große Zeitersparnis. Die Behandlung wird für beide Seiten komfortabler und noch besser planbar. Sicherheit und Verträglichkeit der verkürzten RTX-Therapie sind auf ähnlichem Niveau wie beim bewährten Infusionsschema unter RTX.

Literatur

- Fachinformation MabThera®, Stand: Mai 2014
- Pritchard CH et al. *BMC Musculoskelet Disord* 2014; 15: 177

Quelle: nach Informationen der Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen

¹ RATE-RA = A Study on The Safety of Administering Rituximab at A More Rapid Rate in Patients With Rheumatoid Arthritis

Düsseldorf



Altstadt



Stadttor



Gehry-Bauten



Kö



Jan-Wellem-Statue mit Rathaus



K21



Landtag



Radschlägerbrunnen

© Düsseldorf Marketing & Tourismus GmbH

Sehenswertes

Rheinuferspazierweg

Flanieren und es sich gut gehen lassen: in einem der zahlreichen Cafés und Restaurants an der Uferpromenade des Rheins kein Problem... Nach einem Bummel durch die Altstadt („längste Theke der Welt“) oder einem Shoppingtrip durch die „Kö“ ist hier genau der richtige Ort zum Entspannen.

Rathaus

Hier wurde das Jan Wellem Denkmal gegossen, hier befinden sich die baulichen Überreste von Wellems Gemäldegalerie, und hier war früher das Stadttheater Düsseldorf angesiedelt: die Rede ist vom Rathaus am Marktplatz. Heute finden dort in regelmäßigen Abständen Ausstellungen zu verschiedensten kulturellen und geschichtlichen Schwerpunkten statt.

Jan Wellem Denkmal

Mehrere hundert Kilo schwer ist das Jan-Wellem-Denkmal auf dem Marktplatz. Gemunkelt wird, – laut einer Sage –, dass die Düsseldorfer Bürger ihre Silberlöffel opfer-ten, um den Denkmalsguss zu ermöglichen.

Radschlägerbrunnen

An die Sitte des Radschlagens erinnert der Brunnen am Burgplatz aus den 50er-Jahren des 20. Jahrhunderts. Dieser alte Brauch fand zum ersten Mal im Jahr 1288 in der Geschichte der Stadt Erwähnung: Als damals das „Dorf an der Düssel“ zur Stadt erhoben wurde, schlugen die Kinder Düsseldorfs vor Freude Räder in die Luft.

Heinrich Heines Geburtshaus

Der wohl berühmteste Bürger der Stadt wurde im Jahr 1797 in der Bolkerstraße 53 geboren. Heute beherbergt das Heinrich-Heine-Geburtshaus ein Literaturcafé, das die Erinnerung an den Dichter wachhält.

Heinrich-Heine-Institut

Das Institut an der Bilker Straße 12–14 fungiert als Museum und als Gedenk- und Forschungsstätte. Eine Dauerausstellung informiert über Leben und Wirken Heinrich Heines.

K21 Kunstsammlung NRW

Im früheren Parlamentsgebäude, im Ständehaus, wurde vor 3 Jahren ein Museum für internationale Kunst der Gegenwart eröffnet. Es ist in Düsseldorf das zweite Haus der Kunstsammlung Nordrhein-Westfalen. Das erste Haus am Grabbeplatz ist mit K20 betitelt. Ausgestellt sind dort Kunstwerke (Malerei) der westeuropäischen und amerikanischen Moderne. Das Programm der K21 Kunstsammlung beginnt um 1980. Zu sehen sind unter anderem Fotografien, Film- und Videodarstellungen.

Kunstakademie

Paul Klee, Joseph Beuys und weitere berühmte Künstlerpersönlichkeiten unterrichteten an der Kunstakademie. Die wichtigste Hochschule für bildende Künste in Deutschland wurde im Jahr 1879 gegründet und ging als kurfürstliche Gründung aus einer privaten Zeichenschule hervor.

Gewürzhaus

Eine wirkliche Institution in Düsseldorf ist das Gewürzhaus in der Mertensgasse 25. Dort bekommt man neben Kräutern und Gewürzen auch den berühmten Düsseldorfer Mostert, also Senf, im schmucken Steingut.

Schlossturm

Der Turm ist das einzige Überbleibsel des Stadtschlusses, das 1872 fast völlig niederbrannte. Im Schlossturm wurde Ende des 16. Jahrhunderts Markgräfin Jakobe von Baden umgebracht. Angeblich soll der Geist der Markgräfin noch heute durch die Gassen der Düsseldorfer Altstadt wandeln. Im Schlossturm befindet sich heute das Schiffahrt-Museum, das über die Entwicklung der Rheinschiffahrt und der Düsseldorfer Häfen sowie die Geschichte der Stadt informiert.

Genießenswertes

Brauerei im Füschen

Ratinger Str. 28, 40213 Düsseldorf
Tel.: 0211/13747-0, Fax: 0211/13747-47
Öffnungszeiten: Mo–Do 10:00–01:00 Uhr, Fr+Sa 10:00–02:00 Uhr, So 09:00–00:00 Uhr

Hausbrauerei, die zu den ältesten in der Stadt zählt. Eingebettet in das historische Ambiente der Altstadt ist das Altbier-Brauhaus ein beliebter Treffpunkt für Einheimische aber auch Gäste. Die Küche ist original rheinisch und bietet Zünftiges wie Eisbein oder Schweinshaxe.

Uerige

Berger Str. 1, 40213 Düsseldorf
Tel.: 0211/866990, Fax: 0211/132886
Öffnungszeiten: tgl. 10:00–00:00 Uhr

Gemütliches Brauhaus in der Düsseldorfer Altstadt. Schon 1600 war dieses Patrizierhaus bewohnt. 1862 übernahm Wilhelm Cürten die Brauerei, den die Stammgäste als „uerig“ bezeichneten, was auf hochdeutsch soviel wie übellaunig oder nicht zu genießen bedeutet, daher dann auch der Name „Zum Uerigen“. Hier trifft sich heute zum herben Altbier und deftigen Imbiss meist gutgelauntes Publikum vom Studenten bis zum Rentner.

Restaurant Weinhaus Tante Anna

Andreasstr. 2, 40213 Düsseldorf
Tel.: 0211/131163, Fax: 0211/132974
Öffnungszeiten: Mo–Sa ab 18:00 Uhr, zu Messezeiten auch sonntags geöffnet

Alte Bilder, massive Tische aus Eichenholz, Messingteller und Kerzenleuchter, zum Teil sind die Gegenstände der Innenausstattung über 300 Jahre alt. „Tante Anna“ war eine beliebte Wirtin. Nach ihr wurde das Weinhaus in der Altstadt Anfang des 20. Jahrhunderts benannt. Der Weinkeller hält Spitzenweine aus verschiedensten Regionen bereit. Die Küche offeriert Kulinarisches auf hohem Niveau (deutsch).

Baan Thai

Berger Str. 28, 40213 Düsseldorf
Tel.: 0211/326363, Fax: 0211/320414
Öffnungszeiten: täglich 12:00–00:00 Uhr

Die ganze Vielfalt der thailändischen Küche auf einer Karte: Der Gast kann aus über 100 Gerichten wählen. Die Einrichtung ist echt thailändisch, der Service gastfreundlich.

Casa Luigi

Hohe Str. 35, 40213 Düsseldorf
Tel.: 0211/327301
Öffnungszeiten: Mo–Fr 12:00–16:00 Uhr und 18:00–open end, Sa ab 18:00 Uhr, So Ruhetag

Nudeln in Parmesan zählen zu den besonderen Köstlichkeiten, die im Casa Luigi serviert werden. Man speist in einem schönen Backsteingewölbe oder im Innenhof. Freunde italienischer Kochkunst und erlesener Weine werden hier einen stimmungsvollen Abend verbringen.

Erlebnenswertes

Stars of Hollywood (Varieté)

17. und 18.09.2014; 20:00 Uhr
Roncalli's Apollo Varieté,
Apolloplatz 1

Düsseldorfer Lachexpedition

– Kö meets Hoppeditz
20.07.2014; 17:30 Uhr
Treffpunkt: Am Brauhaus
Schumacher, Oststraße 123

Reiner Wagner: „Licht und Schatten“ (Ausstellung)

Mo–Sa 12.05.–30.09.2014
Galerie Vömel, Orangeriestr. 6

Quatsch Comedy Club

19. und 20.09.2014; 20:00 Uhr
Club im Capitol Theater,
Erkrather Straße 30

Gospelchor „Coloured Voices“

17.09.2014; 20:00 Uhr
Auferstehungskirche, Arnulfstr. 33

Das (perfekte) Desaster Dinner (Komödie)

Di–Fr 27.08.–22.10.2014; 20:00 Uhr
Komödie Steinstraße, Steinstraße 23

Altstadtrundgang

29.03.–31.10.2014; Sa 13:00,
15:00 und 16:00 Uhr; Mo–Do und
So 15:00 Uhr
Treffpunkt: Tourist Information,
Marktstraße / Ecke Rheinstraße

Taxile Doat – Meister des «Grand Feu» Die Sammlung Gerda Vedder (Studioausstellung)

27.02.–21.09.2014; Di–So 11:00–
17:00 Uhr, Mi bis 21:00 Uhr
Hetjens-Museum – Deutsches Keramikmuseum

MedienHafen-Rundgang

ganzjährig ab Januar 2014 (90 min);
Sa 14:30 Uhr und So 11:00 Uhr

Treffpunkt: Eingang Rheinturm
(Stromstraße)

Die Nacht des Schreckens (Krimi-Dinner mit 4-Gang-Menü)

20.09.2014; 19:00 Uhr
Steigenberger Parkhotel,
Königsallee 1a

Die Zauberflöte – Oper von Wolfgang Amadeus Mozart

20.09.2014; 19:30 Uhr
Deutsche Oper am Rhein,
Heinrich-Heine-Allee 16a

Philharmonische Gesellschaft Düsseldorf e. V.

20.09.2014; 18:00 Uhr
Kirche Jesu Christi der Heiligen
der Letzten Tage,
Mörsenbroicher Weg 184