

Rheuma Forum

Herausgegeben vom RHEUMAZENTRUM WÜRTTEMBERG

EDITORIAL

Liebe Kolleginnen und Kollegen,

allein beim Überfliegen nur einiger Überschriften aus dem Deutschen Ärzteblatt 4/08, wie

„Rabattverträge für Arzneimittel“

„Kommunale Krankenhäuser, Tarifrunde 2008, die Zeichen stehen auf Sturm“

„Hausarztmodelle: Zweifel an der Wirksamkeit“

„Karl Kardinal Lehmann: Warnung vor einem rein ökonomisch orientierten Gesundheitssystem“

„Schweiz: Deutsche Zuwanderer willkommen“

wird deutlich spürbar, dass mit unserem Gesundheitssystem so manches im Argen liegt.

Der zunehmende Ärztemangel und verunsicherte Studenten, die sich angesichts dieser Entwicklungen die Frage stellen, ob sie später den ärztlichen Beruf überhaupt ausüben oder aber ins Ausland abwandern sollen. Was das Ausland im Vergleich zu Deutschland so anziehend macht, zeigt sich am Beispiel der Schweiz, wo mittlerweile rund zehn Prozent aller berufstätigen Ärzte aus Deutschland kommen: Attraktive Arbeitsbedingungen bei guten Verdienstmöglichkeiten, die Einführung der 50-Stunden-Woche und flache Hierarchien, um nur einige zu nennen.

Nach Auffassung des Vorstands der Bundesärztekammer nimmt die Überregulierung und Überbürokratisierung unseres Gesundheitswesens zu. Anstelle stabile Ordnungsrahmen zu schaffen, reagiere die Politik auf drohende Fehlentwicklungen mit einer Flut einzelgesetzlicher Regelungen. Gegen Ärztemangel helfe aber nur eine Verbesserung der Rahmenbedingungen. Der ökonomische Druck in den Kliniken habe zu einer enormen Leistungsverdichtung geführt. Hinzu kämen die unzureichende Vergütung und die im Vergleich zum Ausland krasse Unterbewertung der ärztlichen Arbeit. Die Berufszufriedenheit sinke im ambulanten Bereich in

dem Maße, in dem die Bürokratisierung zunehme. Die Patientenbehandlung werde zum Nebenschauplatz ärztlicher Tätigkeit.

„Gute Medizin ist kein Industrieprodukt“ so die Schlagzeile des Deutschen Ärzteblattes vom 2. Mai 2008 zu den gesundheitspolitischen Leitsätzen der Ärzteschaft im sog. „Ulmer Papier“, mit denen diese gegen die teilweise unzumutbaren Rahmenbedingungen ärztlicher Berufsausübung, wie auch gegen die zentralistische Interventionen in das Patienten-Arzt Verhältnis, Stellung beziehen will.

Die Entwicklung scheint uns zu überholen. Es besteht dringender Aufklärungsbedarf der in aller Offenheit geführt werden sollte.

Eine Möglichkeit, relativ objektiv und unbefangen zu den einzelnen Themenkomplexen Stellung zu nehmen, könnte, wie von Prof. Dr. Jörg-Dietrich Hoppe, Präsident der Bundesärztekammer und des Deutschen Ärztetags propagiert, in der Einrichtung eines nationalen Gesundheitsrates bestehen. Einem Gremium das sich unabhängig von Selbstverwaltung oder Politik aus Mitgliedern aus Ärzteschaft, Patientenvertretern und Ökonomen zusammensetzen soll.

Doç. Dr. İlhan Günaydin
Koordinator Rheumazentrum Württemberg

INHALT

▪ Aktuelles aus der Fachliteratur	3
▪ Kolloquium/Kongressbericht	10
▪ Nachrichten aus dem Rheumazentrum	16
▪ Kongresse und Veranstaltungen	17
▪ Personalien	19

Ann Rheum Dis 67: 335–39, 2008

Effects of strontium ranelate on spinal osteoarthritis progression

Wirkung von Strontiumranelat auf das Fortschreiten von degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule

O. Bruyere, D. Delferriere, C. Roux et al.

Zusammenfassung

Ziel der Studie: Erfassung der Effektivität einer 3-Jahres-Therapie mit Strontiumranelat in Bezug auf die Verzögerung einer Zunahme degenerativer Wirbelsäulenveränderungen (Osteochondrose/Spondylose).

Methoden: Es handelt sich um eine post-hoc-Analyse aus Daten der SOTI (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention)- und TROPOS (TReatment Of Peripheral Osteoporosis)-Studien. Die SOTI-Studie wurde an 1.649 postmenopausalen Frauen mit gesicherter Osteoporose (niedrige Knochenmineraldichte (BMD) an der Lendenwirbelsäule (LWS) und vorangegangene vertebrale Fraktur) und einem Durchschnittsalter von 70 Jahren durchgeführt. Die TROPOS-Studie wurde an 5.091 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose (niedrige BMD des Oberschenkelhalses und vorangegangene osteoporotische Fraktur bei mehr als der Hälfte) mit einem Durchschnittsalter von 77 Jahren durchgeführt. Zusätzlich zur Therapie mit 2g Strontiumranelat/Tag oder Placebo erhielten die Patientinnen eine Calcium- und Vitamin D-Supplementierung. Insgesamt erhielten 4.224 Patienten, zu Beginn und nach 3 Jahren Therapie, eine seitliche Röntgenaufnahme der LWS, die auf Vorhandensein von anterioren/posterioren Spondylophyten, Sklerosierung, Zwischenwirbelraumverengung untersucht und mittels eines Arthrose-Scores nach Lane et al. beurteilt wurde. Statistik: Die post-hoc-Analyse wurde bei Patientinnen mit und ohne Wirbelkörperfrakturen mit radiologisch nachgewiesenen degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule (Arthrose-Score ≥ 1 für jeden einzelnen Zwischenwirbelraum) durchgeführt. Patientinnen mit frischen Wirbelkörperfrakturen wurden ausgeschlossen. Primäres Endziel war der Anteil der Patientinnen in der Strontium- und Placebo-Gruppe, bei denen die degenerativen Veränderungen um mindestens ein Grad (in einem oder mehreren Zwischenwirbelräumen) innerhalb der 3-Jahresperiode zugenommen haben.

Ergebnisse: Nach 3 Jahren Follow-up wurde bei 13,4% der Patienten eine Zunahme des Arthrose-Scores festgestellt. In der Strontium-Gruppe waren es 9,9% vs. 17,1% in der Placebo-Gruppe ($p=0,0005$). Ein weiterer signifikanter Unterschied bestand im Anteil der verschlechterten Scores für den Zwischenwirbelraum (7,9% in der Strontium-Gruppe vs. 11,8% in der Placebo-Gruppe; $p=0,03$). Signifikant mehr Patienten in der Strontium-

Gruppe (41,8%) gaben eine Verbesserung ihres Rückenschmerzes, verglichen mit der Placebo-Gruppe (31,3%; $p=0,03$), an.

Diskussion: Die post-hoc-Analyse lässt vermuten, dass Strontiumranelat das radiologische Fortschreiten degenerativer Veränderungen der Wirbelsäule bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose und bereits vorbestehenden degenerativen Veränderungen, mit und ohne Wirbelkörperfrakturen, verzögert. Begleitend konnte eine signifikant stärkere Verringerung des Rückenschmerzes in der Strontium-Gruppe beobachtet werden. Diese Erkenntnisse lassen die Autoren vermuten, dass Strontiumranelat Symptom- und Strukturmodifizierende Effekte bei Frauen mit Osteoporose und Arthrose hat.

Kommentar

Eine interessante Beobachtung, die jedoch derzeit nicht auf alle Patienten mit degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule übertragen werden kann, da sich die Studien nur auf postmenopausale Frauen mit Osteoporose beschränkt haben.

Daten zu Therapien, die den Verlauf der Arthrose beeinflussen, insbesondere der degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule, sind rar. Es gibt eine post-hoc-Analyse, die gezeigt hat, dass Alendronat die Bildung von Spondylophyten bei Frauen mit Osteoporose reduziert ($n=200$). Zwei andere prospektive, Placebo-kontrollierte Studien fanden heraus, dass Risedronat das radiologische Fortschreiten der Kniegelenksarthrose nicht signifikant reduzieren konnte.

Es gibt derzeit nur wenige Daten zum Effekt von Strontiumranelat auf den Knorpel. In Chondrozytenkulturen konnte gezeigt werden, dass Strontiumranelat die menschliche Knorpelmatrixformation (Typ-2 Kollagen und Proteoglycansynthese) stimuliert.

Bemerken möchte ich, dass Zusammenhänge zwischen degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule und Wirbelkörperfrakturen nachgewiesen werden konnten. In der OFELY-Studie (Os de femmes de Lyon) konnte gezeigt werden, dass eine Verengung des Zwischenwirbelraumes (Degeneration der Bandscheibe) signifikant mit Wirbelkörperfrakturen assoziiert ist. Es wird vermutet, dass die Ursache dafür, die veränderte Biomechanik im darüber liegenden Wirbel ist. Somit hängen Osteoporose, ihre Folgen und die degenerative Veränderungen der Wirbelsäule eng miteinander zusammen und es wäre wünschenswert, ein Medikament zu haben, dass bei beiden hilfreich ist.

Dr. med. Dr. Benz, OÄ
Osteologisches Schwerpunktzentrum
Städtische Rehakliniken Bad Waldsee

Rheumatol 47: 530–34, 2008

Venous thromboembolism in ANCA-associated vasculitis – incidence and risk factors

Thromboembolische Ereignisse bei ANCA-assoziierten Vaskulitiden – Inzidenz und Risikofaktoren

P. M. Stassen et al.

Zusammenfassung:

Zielsetzung: Bei Patienten mit ANCA-assoziiierter Vasculitis (AAV) ist eine erhöhte Inzidenz von thromboembolischen Ereignissen (tiefe Venenthrombose (TVT) und/oder Lungenembolie (LE)), insbesondere bei erhöhter Krankheitsaktivität, beschrieben. Ziel dieser Studie war es, bei einer großen Kohorte von Patienten mit AAV die Inzidenz von TVT/LE zu bestimmen und eine mögliche Korrelation zu Krankheitsaktivität und klassischen Risikofaktoren zu ermitteln.

Methoden: Es wurden Patienten mit AAV untersucht, welche zwischen 1990 und 2005 nach der Chapel Hill Consensus Conference diagnostiziert und Cyclophosphamid und Steroide zur Remissionsinduktion erhielten. Da Patienten mit Churg-Strauss Syndrom zumeist kein Cyclophosphamid zur Remissionsinduktion erhalten, wurden diese ausgeschlossen. Eingeschlossen wurden Patienten mit Wegener'scher Granulomatose (WG), mikroskopischer Polyangiitis und mit auf die Niere begrenzter Vaskulitis. Die Patienten wurden retrospektiv anhand der Krankenakten und eines Fragebogens untersucht. Es wurde die Inzidenz von TVT/LE/100 Personen-Jahre berechnet. TVT/LE in Assoziation mit zentralem Venenkatheter wurden ausgeschlossen. Die Prävalenz klassischer Risikofaktoren für TVT/LE wurde ermittelt: Immobilisation, Trauma, chirurgische Eingriffe, Malignome, Schwangerschaft, orale Antikonzeptiva und Hormonersatztherapie, Herzinsuffizienz, hämatologische Erkrankung, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Vorhofflimmern, positive Familienanamnese, Übergewicht, Thrombophilie. Der Risikofaktor musste zumindest 4 Wochen vor dem Ereignis vorhanden sein. Es wurde der Zeitraum, beginnend 3 Monate vor Diagnosestellung, untersucht.

Die Inzidenz von TVT/LE wurde für Perioden mit und ohne Krankheitsaktivität berechnet. Eine aktive Krankheit wurde definiert als Zeitraum 3 Monate vor und nach einem Rezidiv. Unter einem Rezidiv wurde eine neue oder zunehmende Krankheitsaktivität verstanden, die den Einsatz einer intensivierten immunsuppressiven Therapie notwendig machte. Es erfolgte eine statistische Auswertung.

Ergebnisse: Patienten: Es wurden insgesamt 198 Patienten eingeschlossen. Davon verstarben 33 Patienten und 23 Patienten konnten nicht verfolgt werden. Von diesen Patienten wurden daher nur die Krankenakten ausge-

wertet. 72% aller untersuchten Patienten hatten WG, 98% aller Patienten waren zum Zeitpunkt der Diagnose ANCA-positiv. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 6,1 Jahre (0,2–17,6 Jahre).

TVT/LE: Insgesamt 25 TVT/LE traten bei 23 Patienten auf (12%): 17 TVT, 3 LE, 5 TVT in Kombination mit LE. 23/25 TVT/LE traten nach Diagnosestellung der AAV auf. 2/25 TVT/LE traten bis zu 3 Monate vor Diagnosestellung auf. Die mediane Zeit zwischen Diagnosestellung und TVT/LE betrug 8,8 Monate (0–139 Monate). Die Inzidenz betrug 1,8/100 Personen-Jahre. 13/25 TVT/LE (52%) traten in dem Zeitraum 3 Monate vor und nach einem Rezidiv auf (während aktiver Krankheit). Die Inzidenz betrug 6,7/100 Personen-Jahre im Gegensatz zu 1,0/100 Personen-Jahre während nicht aktiver Krankheit ($p < 0,001$). Die Diagnose WG ($p = 0,0023$) und der Nachweis von PR3-ANCA ($p = 0,0049$) war statistisch signifikant weniger häufig in der Gruppe mit Patienten mit TVT/LE.

Klassische Risikofaktoren für TVT/LE bei Patienten mit AAV: Bei Patienten mit TVT/LE war median 1 Risikofaktor (0–3) vorhanden. Bei Patienten, die keine TVT/LE entwickelten, war median 1 Risikofaktor (0–6) nachweisbar. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Risikofaktoren zwischen Patienten mit und ohne TVT/LE. Nur bei 9/23 Patienten wurde ein Thrombophilie-Screening durchgeführt. Bei 4/9 konnte ein erhöhter Faktor VIII nachgewiesen werden, bei 3/9 ein erhöhter von-Willebrand Faktor. Alle Patienten, bei denen ein Lupusantikoagulans ($n = 4$) oder Anti-kardiolipin Antikörper ($n = 5$) nachgewiesen werden konnten, erlitten keine TVT/LE.

Schlussfolgerungen: Patienten mit AAV haben ein erhöhtes Risiko für TVT/LE. Dies trifft insbesondere für Phasen aktiver Krankheit zu. Das erhöhte Risiko bei diesen Patienten steht wohl nicht in Zusammenhang mit klassischen Risikofaktoren, vielmehr liegen ursächlich wohl Endothelschädigungen und eine Hyperkoagulabilität infolge der AAV bzw. deren Therapie zugrunde.

Kommentar

Insgesamt gibt es nur wenige Studien, die Inzidenz und Risikofaktoren für TVT/LE bei Patienten mit AAV untersuchen. Die Ergebnisse der hier vorgestellten Studie, die ein deutlich erhöhtes Risiko für TVT/LE bei AAV, insbesondere bei Vorliegen von Krankheitsaktivität, zeigen, sind durchaus mit zuvor publizierten Studien vergleichbar. Klassische Risikofaktoren scheinen für das erhöhte Risiko keine wesentliche Rolle zu spielen. Ein Thrombophilie-Screening wurde bei den wenigsten Patienten durchgeführt. Dies ist die große Schwachstelle dieser Studie. Es kann daher nur spekuliert werden, dass die AAV

selbst und deren Therapie (Endothelschädigungen, Hyperkoagulabilität) die Ursache für ein erhöhtes Risiko für eine TVT/LE sind. Eine generelle Therapieempfehlung hinsichtlich möglicher Prophylaxe von TVT/LE kann aus dieser Studie nicht abgeleitet werden. Allerdings sollte man bei Patienten mit AAV an das erhöhte Risiko für TVT/LE denken und bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren den Einsatz einer Prophylaxe erwägen.

Dr. B. Berner
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen

Ann Rheum Dis 67: 713–16, 2008

The effect of anti-tumor necrosis factor α treatment on the antibody response to influenza vaccination

Die Auswirkung einer Anti-TNF- α -Therapie auf die Antikörper-Antwort nach Influenza-Impfung

L. B. S Gelinck, A. E. van der Bijl, W. E. P. Beyer et al.

Zusammenfassung

Ziel: Die Auswirkung einer Anti-TNF- α -Therapie auf die Antikörper-Antwort nach Influenza-Impfung ist Gegenstand anhaltender Diskussionen. Es wurde die Auswirkung der drei zur Zeit verfügbaren TNF-Antagonisten auf die Immunantwort auf eine Influenza-Impfung in einer Patientenpopulation mit lang bestehender Erkrankung untersucht.

Methoden: In einer prospektiven Kohorten-Studie wurde die Antikörper-Antwort auf eine Influenza-Impfung bei 112 Patienten mit lang bestehender Autoimmunerkrankung untersucht, welche mit immunsuppressiver Therapie, entweder mit anti-TNF (Etanercept, Adalimumab oder Infliximab; n=64) oder ohne anti-TNF-Blocker-Therapie (n=48), behandelt wurden, sowie eine Kontrollgruppe von 18 gesunden Individuen.

Die Antikörper-Antwort wurde determiniert durch einen Hämagglutinations-Inhibitions-Assay vor und 4 Wochen nach Impfung.

Ergebnisse: Der Anteil der Individuen mit einem protektiven Titer (≥ 40) nach Impfung war hoch (80–94%) und unterschied sich nicht signifikant zwischen den 3 Gruppen. Mittlere Antikörpertiter nach Influenza-Vakzinierung (A/H3N2 und B) waren signifikant niedriger bei den 64 mit TNF-Antagonisten behandelten Patienten, verglichen mit den 48 Patienten ohne anti-TNF-Therapie und der gesunden Kontrollgruppe.

Schlussfolgerung: Die Antikörper-Antwort auf eine Influenza-Impfung bei mit TNF-Antagonisten behandelten Patienten ist nur geringfügig beeinträchtigt. Der Anteil der Patienten, die einen protektiven Titer erreichen, ist unter einer anti-TNF-Therapie nicht signifikant verringert.

Kommentar

Generell werden Impfungen bei immunsupprimierten Patienten empfohlen. Ob hier tatsächlich bei Patienten unter verschiedener immunsuppressiver Therapie ein ausreichender Impfschutz erzielt werden kann, ist letztendlich nicht hinreichend geklärt. Verschiedene Arbeiten zu anderen Immunsuppressiva existieren bereits.

Vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass, entgegen der zum Teil herrschenden Meinungen, auch unter einer TNF-Therapie ein ausreichender Impfschutz entwickelt werden kann. Insgesamt sind unter einer TNF-Therapie zwar die mittleren Antikörper-Titer signifikant niedriger, der Anteil der Patienten, die einen protektiven Titer erreichen, ist jedoch nicht signifikant verringert.

Dr. J. Brugger
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen

Rheumatol 47: 200–204, 2008

Arthritis risk after acute bacterial gastroenteritis

Das Risiko einer Arthritis nach einer akuten bakteriellen Enteritis

A. X. Garg, J. E. Pope, H. Thiessen-Philbrook et al.

Zusammenfassung

Ziel: Eine reaktive Arthritis kann durch einen bakteriellen gastrointestinalen Infekt verursacht werden. Wir untersuchten nach dem Ausbruch einer Escherichia Coli O157:H7 und Campylobacter Epidemie im Bereich einer regionalen Trinkwasserversorgung den Zusammenhang zwischen der Stärke der Diarrhoen und dem Auftreten einer Arthritis.

Methodik: Nur Patienten ohne Arthritiden in der Vorgeschichte wurden in diese Langzeit Nachbeobachtungsstudie aufgenommen. Von den 2.299 Teilnehmern waren 788 Patienten asymptomatisch, 1.034 hatten milde und 477 schwere Symptome einer akuten Gastroenteritis mit medikamentöser Behandlungsnotwendigkeit. Das Interesse dieser Arbeit galt den Patienten mit berichtetem Neuauftreten von Arthritiden oder Patienten, welche eine Therapie für ihre arthritischen Beschwerden erhielten.

Ergebnisse: Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 4,5 Jahren nach dem Ausbruch berichteten 15,7% der asymptomatischen Patienten über Arthritiden sowie 17,6% beziehungsweise 21,6% der Patienten mit milden bzw. schweren gastrointestinalen Beschwerden ($p=0,009$). Verglichen mit den Asymptomatischen hatten die Patienten mit milden und schweren Symptomen ein anzunehmendes relatives Risiko einer Arthritis von 1,19 (95% Konfidenzintervall 0,99–1,43) bzw. 1,33 (1,07–1,66). Es konnte kein Zusammenhang zwischen Gastroenteritis und der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie der Arthritis gefunden werden.

Schlussfolgerung: Eine schwere akute bakterielle Gastroenteritis war mit einem höheren Risiko einer arthritischen Symptomatik, jedoch nicht mit der Notwendigkeit einer medikamentösen Therapie der Arthritis, vergesellschaftet. Weitere Studien sind notwendig um die Chronifizierung und genauere Diagnose dieser Arthritiden beurteilen zu können.

Kommentar

Die Reaktive Arthritis tritt gehäuft nach Infektionen des Gastrointestinaltraktes auf. Im Rahmen eines Ausbruches durch verseuchtes Trinkwasser konnte in Kanada im Bereich einer spezifischen Kohorte das Auftreten reaktiver Arthritiden näher untersucht werden. Diese einmalige Chance wurde genutzt und in einer Langzeit-Nachbeobachtung verschiedenste Daten über den Verlauf der Patienten gesammelt. Die Daten aus dieser Kohorte werden helfen, mehr über das Krankheitsbild der reaktiven Arthritis zu lernen. Im Speziellen konnten hier Daten nach Exposition mit *E. coli* und *Campylobacter* Infektionen gesammelt werden.

Die Prävalenz der reaktiven Arthritis wird in der Literatur mit 1–7% angegeben. Die Angaben bezüglich einer Chronifizierung der Arthritis schwanken zwischen 0,7 und 24% bei *Campylobacter* und ca. 7% nach *E. coli*-Infektionen. Insgesamt treten reaktive Arthritiden häufiger nach *Campylobacter* Infektionen auf als nach *E. coli*.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob ein Zusammenhang mit der Schwere der Gastrointestinalen Beschwerden und dem Auftreten von Reaktiven Arthritiden zu verzeichnen ist. Hierbei konnte gezeigt werden, dass schwere gastrointestinale Symptome im Rahmen der bakteriellen Infektion ein höheres Risiko bergen, eine reaktive Arthritis zu entwickeln.

Insgesamt klagten 17,9% der Patienten im Verlauf der 4,5 Jahre Nachbeobachtung über arthritische Beschwerden, davon 7% im ersten Jahr. Insgesamt erscheint mir fraglich, ob die Beschwerden der Pati-

enten, welche Jahre nach der Gastroenteritis berichtet werden, in einem Zusammenhang mit dieser zu sehen ist, so dass nur die Prävalenz von 7% realistisch erscheint. Leider werden auch keine Angaben darüber gemacht, ob andere Ursachen für Arthritiden vorlagen. Interessant wäre vor allem auch eine HLA-B27-Bestimmung gewesen.

Nur bei insgesamt 65 Patienten mit schweren gastrointestinalen Symptomen wurden überhaupt Stuhlkulturen abgenommen und hiervon waren lediglich 31% positiv. Bei den beschwerdefreien bzw. den Patienten mit moderaten GI-Beschwerden lag die Prozentzahl der gewonnenen Stuhlproben bei <1%. Somit konnte in dieser Kohorte lediglich die Exposition, jedoch nicht die Infektion, gesichert werden und damit auch keine Erkenntnisse bezüglich Unterschieden zwischen *Campylobacter* und *E. coli* in Bezug auf das Auftreten von reaktiven Arthritiden gewonnen werden.

Zusammenfassend sind dies interessante Daten, mit jedoch einigen Einschränkungen in ihrer Aussagekraft.

Dr. J. Henes,
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen

Ann Rheum Dis 67: 638–43, 2008

Septic arthritis in Iceland 1990–2002: increasing incidence due to iatrogenic infections

Septische Arthritis in Island 1990–2002: vermehrtes Auftreten infolge von iatrogenen Infektionen

A. J. Geirsson, S. Statkevicius, A. Vikingsson

Zusammenfassung

Zielsetzung: Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der steigenden Anzahl von Gelenkeingriffen und dem Auftreten einer septischen Arthritis.

Methoden: Es wurde von 1990–2002 alle Fälle von septischer Arthritis in Island retrospektiv erfasst und ausgewertet. Zusätzlich wurden sowohl Synoviaanalysen als auch Blutkulturen erfasst.

Ergebnisse: 253 Fälle septischer Arthritis waren zu verzeichnen (69 Kinder, 184 Erwachsene). Dies entspricht 7,1 Fälle/100.000 Einwohner, wobei 1990 4,2/100.000 Fälle auftraten, während 2002 11 Fälle/100.000 Einwohner beobachtet wurden. Pro Jahr stieg die Anzahl um 0,61 ($p<0,001$). Iatrogen verursacht wurden 41,8%. Davon 14% nach offenen chirurgischen

Eingriffen, 9,8% nach Arthroskopien und 17,9% nach Gelenkpunktionen/-instillationen. Analog hierzu stieg die Anzahl der Arthroskopien von 430 (1990–1994) auf 2.303 (1998–2002). Außerdem zeigte sich eine Korrelation zwischen der Anzahl der intraartikulären Instillationen und dem Auftreten einer septischen Arthritis. Die Häufigkeit einer septischen Arthritis nach Arthroskopie wurde mit 0,14% berechnet, nach Gelenkpunktionen mit 0,037%.

Zusammenfassung: Das Auftreten von septischer Arthritis nahm in den letzten Jahren aufgrund von erhöhter Anzahl von Arthroskopien und Gelenkpunktionen/-instillationen zu. Obwohl sich das Auftreten einer septischen Arthritis pro Eingriff nicht veränderte, betonen diese Analysen die Wichtigkeit des sterilen Arbeitens und der gesicherten und strengen Indikationsstellung für einen Gelenkeingriff.

Kommentar

In dieser Veröffentlichung wird die steigende Anzahl des Auftretens von Gelenkinfektionen bei Erwachsenen in Island zwischen 1990 und 2002 untersucht. In diesem Zeitraum war ein jährlicher Anstieg um 0,61 Fälle/100.000 Einwohner zu verzeichnen. 1990 wurden 4,2 Fälle/100.000 Einwohner festgestellt, wie auch in vorigen Studien berichtet. Ab 1998–2002 ergab sich jedoch eine deutlich höhere, statistisch signifikante Anzahl von 9,4/100.000. Vor allem ist dies auf die steigende Anzahl von Arthroskopien und Gelenkpunktionen/-instillationen zurückzuführen. Zwar ergibt sich ein relativ niedriges Risiko pro Punktion von 0,037%, wenn man jedoch die mit einer septischen Arthritis einhergehende Mortalität von 10–15% berücksichtigt, ist nicht nur deshalb diese gefährliche Komplikation unbedingt zu vermeiden.

Insgesamt muss deshalb die Wichtigkeit des sterilen Arbeitens sowie die strenge Indikationsstellung für Gelenkeingriffe nochmals besonders betont werden.

*Dr. Annette Igney,
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen*

**Ann Rheum Dis. Published Online First:
18 January 2008**

Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra therapies for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomized placebo-controlled trials

Das Risiko schwerer Infektionen unter Therapie mit Rituximab, Abatacept und Anakinra bei rheumatoider Arthritis: eine Metaanalyse randomisierter Placebo-kontrollierter Studien

C. Salliot, M. Dougados und L. Gossac

Zusammenfassung

Hintergrund: Tumor-Nekrose-Faktor- α - (TNF)-Inhibitoren erhöhen bekanntermaßen das Risiko schwerer Infektionen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA). Schwere Infektionen sind dadurch definiert, dass sie lebensbedrohlich sind, eine stationäre Aufnahme erforderlich machen oder mit intravenösen Antibiotika behandelt werden müssen. Mittlerweile stehen neue Biologika zur Verfügung. Ihre Sicherheitsdaten sind von großem Interesse.

Ziel: Ziel war es herauszufinden, ob Biologika, d.h. Rituximab, Abatacept und Anakinra das Risiko schwerer Infektionen bei Patienten mit RA erhöhen, die in veröffentlichten randomisierten Placebo-kontrollierten Studien (RKS) behandelt wurden.

Datenquelle: Eine systematische Literatursuche in PUBMED, in EMBASE, in der Cochrane-Bibliothek und in Abstract-Sammlungen (Jahrestreffen von EULAR (European League Against Rheumatology) und ACR (American College of Rheumatology)) wurde durchgeführt bis Oktober 2007. Diese Suche wurde durch Daten der Food and Drug Administration (FDA) und der European Medicines Agency (EMA) ergänzt.

Daten-Extraktion: Drei separate Metaanalysen wurden durchgeführt, um das Risiko schwerer Infektion des jeweiligen Biologikums gegen Placebo zu vergleichen. Das Relative Risiko (RR) wurde mit Hilfe der Mantel-Hänszel-Methode mit Kontinuitätskorrektur berechnet.

Daten-Synthese: Zwölf RKS, die Daten über schwere Infektionen enthielten, wurden analysiert (drei für Rituximab, fünf für Abatacept und vier für Anakinra). Dabei wurden 745 Patienten mit Rituximab, 1.960 mit Abatacept, 2.062 mit Anakinra und 2.112 mit Placebo behandelt. Die Berechnung des jeweiligen RR erbrachte keine signifikante Erhöhung des Risikos für schwere Infektionen für Abatacept und Rituximab. Dieses Risiko war aber für hohe Dosen von Anakinra (≥ 100 mg pro Tag) im Vergleich zu niedrigeren Dosen (RR=9,63, 95%-

Konfidenzintervall (CI) 1,31–70,91) und zu Placebo (RR=3,40, 95%-CI 1,11–10,46) erhöht.

Schlussfolgerung: diese Metaanalysen zeigten keine signifikante Erhöhung des Risikos schwerer Infektionen für Rituximab und Abatacept bei Patienten mit RA. Allerdings könnten hohe Dosen von Anakinra dieses Risiko erhöhen, vor allem wenn die Patienten Komorbiditäten aufweisen. Große Studien müssen durchgeführt werden, um dieses Sicherheitsprofil in der täglichen Praxis zu bestätigen.

Kommentar

Bekanntermaßen war das Risiko schwerer Infektionen bei Patienten mit RA schon vor der Ära der Biologika erhöht. Diese Tatsache erklärt sich nicht nur durch die immunsupprimierende Therapie, insbesondere Glucocorticosteroide haben einen beträchtlichen Einfluss, sondern auch die Erkrankung selbst kann zum einen im Rahmen der Fehlregulation des Immunsystems zur Immundefizienz führen und zum anderen durch Krankheitsbedingte Faktoren wie Immobilität und Hautdefekte Infektionen bedingen.

Für TNF-Inhibitoren konnte eine weitere Erhöhung des Infektionsrisikos mehrfach in Studien belegt werden. Das sowieso erhöhte Infektrisiko bei RA-Patienten scheint sich durch TNF-Blocker ungefähr zu verdoppeln. Auch opportunistische Infekte, allen voran die Tuberkulose, traten gehäuft auf.

Im Gegensatz zu Anakinra, das in der Therapie der RA eher enttäuscht hat, werden die zugelassenen Medikamente Rituximab und Abatacept exponentiell zunehmend eingesetzt. Daher wurden Daten über die Sicherheit dieser Therapeutika gerade in Bezug auf Infektionen mit Spannung erwartet.

Zunächst scheinen die vorliegenden Daten eine Beruhigung darzustellen. Eine massive Erhöhung des Infektionsrisikos scheint tatsächlich unwahrscheinlich. Allerdings rechnen die Autoren selbst vor, dass deren Metaanalyse viel zu wenige Patienten einbezog, um für den tatsächlich gefundenen tendenziellen Unterschied im Infektionsrisiko unter Rituximab oder Abatacept gegenüber Placebo eine Signifikanz zu zeigen.

Opportunistische Infektionen traten in den eingeschlossenen Studien nur vereinzelt bei Abatacept, aber nicht bei Rituximab auf. Aus der Literatur sind aber zum Beispiel Fälle von Posteriorer Multifokaler Leukencephalopathie bekannt.

Sicher kann man daraus nicht schließen, dass gerade die Biologika zu den opportunistischen Infektionen geführt haben, aber eine gewisse Vorsicht scheint geboten, da es gerade für die seltenen op-

portunistischen Infektionen unmöglich ist, signifikante Unterschiede selbst in großen randomisierten Studien und Metaanalysen zu finden, und diese Infektionen oft eine erhebliche Morbidität und Mortalität mit sich bringen.

In der Schlussfolgerung erwähnen die Autoren auch den Einfluss von Komorbiditäten und beziehen sich auf ihre Feststellung, dass die Erhöhung des Infektionsrisikos für hohe Dosen Anakinra nicht mehr nachgewiesen kann, wenn Patienten mit Komorbiditäten unberücksichtigt bleiben. Diese Einschätzung bestätigt die klinische Erfahrung, die schon lange mit TNF-Inhibitoren gemacht wird, nämlich dass gerade alte Patienten in schlechtem Allgemeinzustand und mit relevanten Komorbiditäten weitaus häufiger schwere und sogar tödliche Infektionen unter der Therapie entwickeln.

Es handelt sich zwar um eine Spekulation, ist aber wahrscheinlich vor dem Hintergrund der aktuellen Datenlage doch ratsam, die Indikation für eine Therapie mit einem Biologikum bei vorliegenden Komorbiditäten besonders sorgsam zu stellen.

Dr. M. Schmalzing
Med. Klinik und Poliklinik II, Tübingen

ACR Nachlese 2007

19. Januar 2008, Stuttgart (Teil 2)

(ACR November 2007, Boston, USA)

Rheumatoide Arthritis, Heilung in Sicht? Neue therapeutische Aspekte

Mit der Einführung des ersten Anti-TNF- α -Blockers 1998 begann eine neue Ära in der Therapie der rheumatoiden Arthritis (RA). Erstmals war es möglich den destrukturierenden Gelenkprozess aufzuhalten und sogar die Krankheit in Remission zu bringen. Seitdem sind Infliximab, Etanercept, Adalimumab in der Therapie der RA etablierte Medikamente bei Versagen der DMARD-Therapie. Bei den Anti-TNF- α -Blockern handelt es sich um molekularbiologisch hergestellte Medikamente, die in den Zytokinstoffwechsel eingreifen und TNF- α hemmen. Bei den TNF-Antagonisten sind zwei monoklonale Antikörper zugelassen. Während es sich bei Infliximab um einen chimären monoklonalen Antikörper handelt, stellt Adalimumab einen voll-humanen Antikörper dar. In der klinischen Prüfung befindet sich Certolizumab-Pegol, das aus einem FAB-Teil eines humanisierten Antikörpers, gebunden an Polyäthylenglycol (PEG), besteht. Im Gegensatz dazu handelt es sich bei Etanercept um einen Rezeptorkonstrukt aus 2 p75-TNF-Rezeptoren und damit verbundenen Fc-Teil des humanen Immunglobulins G. Auch diese Teile sind voll human, und mit Ausnahme der Bindungsregion dieser Bestandteile handelt es sich auch hier um human-identische Proteine.

Die klinische Wirksamkeit, trotz fehlender HEAD-to-HEAD-Studien, ist für alle 3 zugelassenen TNF-Blocker nahezu identisch (ACR 20/50/70 = 70–80/40–50/20–30). Die zusätzliche Kombination mit Methotrexat (MTX) scheint die Wirkung der TNF-Blocker zu verstärken. Klinische Studien haben gezeigt, dass auch Leflunomid ein guter Kombinationspartner bei Kontraindikationen für MTX darstellt. Bemerkenswert ist die Wirkung der TNF-Blocker auf die Verzögerung der gelenkerstörenden Prozesse. Dies konnte auch für Certolizumab gezeigt werden.

Ein weiteres Therapiekonzept in der Behandlung der RA stellt die Blockade der T-Zell-Aktivierung mit Abatacept dar. Es zeigt vergleichbare Ergebnisse wie die TNF-Blocker. Interessant ist, dass die Wirkung sich über das Zeitfenster verstärkt. Eine erstmals durchgeführte Vergleichsstudie mit Infliximab konnte keine Unterlegenheit des Therapieziels zeigen. Seit 2007 ist Abatacept auch in Europa für die Therapie der RA zugelassen.

Die B-Zell-gerichtete Therapie ist seit 2006 ebenso für die Therapie der RA zugelassen. Rituximab, ein bewährtes Therapeutikum in der Lymphomtherapie, fängt im Körper des Patienten B-Zellen ab, die entzündungsfördernde Substanzen abgeben, Antikörper bilden und T-

Lymphozyten aktivieren. Werden diese reifen B-Zellen depletiert, so bessern sich die entzündlichen Vorgänge in der Regel für 6–10 Monate, bei einigen Patienten auch für einen längeren Zeitraum. Bisher liegen Erfahrungen für 4 Kurse vor. Auf dieses Präparat sprechen insbesondere Patienten an, die auf TNF-Blocker nicht mehr ausreichend angesprochen haben. Die radiologische Progression kann ebenfalls unter dieser Therapie gehemmt werden.

Demnächst wird die Zulassung für einen weiteren monoklonalen Antikörper erwartet, der gegen den IL-6-Rezeptor gerichtet ist, und damit ein weiteres inflammatorisches Zytokin blockiert. Die ersten klinischen Studien konnten eine ähnliche Wirkung wie unter den TNF-Blockern zeigen. Eine initiale japanische Studie konnte eine deutliche Verzögerung der radiologischen Progression vorweisen. Ebenfalls kommt es zu einer Verringerung des CRP-Spiegels, aber auch zu einem Anstieg der Transaminasen bei einigen Patienten und zu Störungen des Lipidstoffwechsels.

Zusammenfassend haben die Biologika das Therapiepektrum der RA erweitert und deutlich verbessert. Neue Therapieziele sind die Remission, nicht nur die klinische, sondern auch die radiologische. Ziel ist der frühzeitige Einsatz einer intensiven antirheumatischen Therapie. Der Einsatz der Biologika in der Früharthritiden wird derzeit in Studien evaluiert.

PD Dr. Marina Backhaus

#185) Y. Toda et al.

The Rationale for the Differences in Lateral Wedge Outcomes for Knee Osteoarthritis in Japanese and Western Studies

Ziel: Japanische Studien zum Gebrauch von lateralen Keilsohlen bei Varus-Gonarthrose (OA) hatten einen Benefit für Schmerz gezeigt, dagegen hatten westliche Untersucher keinen Effekt finden können. Es gibt Unterschiede sowohl in Lebensstil als auch dem Tragen von Schuhwerk in Japan und westlichen Ländern. Die meisten Japaner tragen Schuhwerk im Freien, aber nicht im Haus und Patienten mit Kniearthrose benutzen laterale Keileinlagen ohne Schuhe auch drinnen. Wir stellten die Hypothese auf, dass ein Anhaltspunkt zur Aufklärung der Diskrepanzen oben genannter klinischer Studien in Japan und westlichen Ländern das Tragen von Schuhwerk bei Benutzung der Einlagen war.

Methoden: 227 Patienten wurden prospektiv randomisiert und behandelt, entweder mit eingebauter neutraler Keilsohle im Schuh (Placebo mit Schuhen n=45), einer Keilsohleneinlage (Einlage mit Schuhen n=45), einer strumpfförmigen Knöchelstütze mit Keilsohle beim Tragen von Socken oder flachem Schuhwerk (Einlage ohne Schuhwerk n=46), einer Einlage mit subtalaren Riemen

mit Schuhen (Riemeneinlage mit Schuhen n=45) und einer Riemeneinlage mit Socken oder flachem Schuhwerk (Riemeneinlage ohne Schuhe n=46). Der Lequesne Index für Gonarthrose nach 12 Wochen wurde mit dem Ausgangswert für jede Behandlungsgruppe verglichen.

Ergebnisse: 20 Patienten beendeten die 12-Wochen Studie vorzeitig, 207 wurden ausgewertet. Bei der Abschlussmessung zeigte sich für Teilnehmer mit der Einlage ohne Schuhe ($p=0,003$), der Riemeneinlage mit Schuhen ($p<0,0001$) und der Riemeneinlage ohne Schuhe ($p<0,0001$) ein signifikant verbesserter Lequesne-I im Vergleich zur jeweiligen Ausgangsmessung. Diese signifikanten Unterschiede fanden sich weder in der Placebogruppe ($p=0,16$) noch in der Gruppe mit Einlage mit Schuhen ($p=0,2$).

Schlussfolgerung: Shakoor et al. berichten, dass Spitzenbelastungen der Kniegelenke bei Barfußgehen signifikant abnahmen mit einer gleichzeitigen Abnahme der Varusfehlstellung um 11,9% verglichen mit dem Tragen von Straßenschuhen. Selbst normale Schuhe mit einem Absatz reduzierten die Effektivität von Keileinlagen.

Obgleich eine Umstellung von Lebensgewohnheiten schwierig sein wird, würden wir Patienten aus westlichen Ländern mit Gonarthrose empfehlen, auf Schuhe mit Absatz zu verzichten und zuhause Wandersocken oder flaches Schuhwerk mit Riemeneinlagen zu benutzen.

1618) R. G. Thiele et al.

Ultrasound Detects Calcium Pyrophosphate Dehydrate Crystal Deposition in Hyaline Cartilage more Readily than Conventional Radiography and MRI in Pyrophosphate Arthropathy

Ziel: Eine Pyrophosphatarthropathie durch Calcium Pyrophosphate Dehydrat (CPPD) Ablagerung kann in der klinischen Praxis schwer zu diagnostizieren sein. Abschilferungen weniger Kristalle können zu wiederholten Episoden einer Gelenkentzündung führen. Konventionales Röntgen (CR) kann eine Chondrocalcinose nachweisen, ist aber nachgewiesen weniger sensitiv für hyaline Knorpeldepositionen verglichen mit Ultraschall (US). Die Sensitivität von MRT für CPPD-Kristalle ist nicht gut belegt. Diese Studie vergleicht die Sensitivität von US, CR und MRT zum Nachweis einer Chondrocalcinose bei durch Kristallnachweis gesicherter CPPD-Arthropathie.

Methoden: Befunde von US, CR und MRT von 12 Gelenken bei 6 Patienten wurden verglichen. Alle hatten eine rezidivierende Synovitis in den oben angegebenen Gelenken. CPPD-Kristalle wurden in allen Gelenken vorgefunden. Untersuchte Gelenke waren: Knie (n=8), Ellenbogen (n=2) und Handgelenke (n=2). Alle US-Untersuchungen wurden nach den publizierten Leitlinien von einem für Arthrosonografie zertifizierten Rheumatologen durchgeführt. Für CR und MRT wurde der

Befund des Radiologen überprüft. In den US-Studien wurde der hyaline Knorpel des distalen Femur und des distalen Humerus auf das Vorhandensein eines echoreichen Bandes, eingebettet im Zentrum des echoarm erscheinenden hyalinen Knorpels parallel zur echoreichen Knochenkontur. Dieses Band war anders als das Doppelkonturzeichen, was bei der Gichtarthritis gesehen wird. Der fibrocartilaginäre Knorpel im Handgelenk wurde dynamisch untersucht mit leichter ulnarer and radialer Abduktion und auf das Vorhandensein echoreicher ovaler oder runder Partikel mit unregelmäßiger Begrenzung im echoreichen discus triangularis (TFC) oder aus dem TFC bei Bewegung hervortretend untersucht.

Ergebnisse: Eine Chondrocalcinose konnte per US in allen Knie-, Ellenbogen- und Handgelenken nachgewiesen werden. Eine Chondrocalcinose im CR wurde in 7/8 (88%) Knieen und 2/2 (100%) Ellenbogen und Handgelenken gefunden. Im MRT konnte eine Chondrocalcinose in 2 Handgelenken (100%), aber nicht in Ellenbogen oder Knieen gefunden werden.

Schlussfolgerung: CR und US waren besser als MR geeignet, eine Chondrocalcinose im hyalinen Knorpel zu entdecken, aber gleich geeignet zum Nachweis von Kalzifizierungen im fibrocartilaginären Knorpel des Handgelenks. US war sensitiver als CR beim Nachweis einer Chondrocalcinose der Knie. MRT war nicht geeignet, um eine Chondrocalcinose in Ellenbogen oder Kniegelenken nachzuweisen. Dies ist in Übereinstimmung mit früheren Untersuchungen, die zeigten, dass US sensitiver als CR im Nachweis von Kalzifikationen im hyalinen Knorpel, aber nicht im fibrocartilaginären Knorpel, war.

Aufgrund des einfachen Gebrauchs, der Sicherheit und der niedrigen Kosten kann US eine wertvolle Hilfe in der Einschätzung einer Pyrophosphat-Arthropathie darstellen.

#521) L5/L12) K. Briot et al.

Increase in Vertebral Fracture Risk In Postmenopausal Women using Omeprazol

Protonen-Pumpen-Inhibitoren (PPIs) werden von Millionen von Patienten gegen Refluxbeschwerden und zur Prävention gastro-duodener Komplikationen bei der Einnahme von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) eingenommen. In vitro Studien hatten nahe gelegt, dass PPIs die Knochenresorption vermindern, durch Effekte auf das saure Milieu, das für die Osteoklastenaktivität benötigt wird. Dagegen hatten 2 Fallkontrollstudien ein erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen unter Therapie mit PPIs gezeigt.

Ziele: Diese Studie sollte prospektiv die Rolle einer PPI-Therapie für das Risiko von Frakturen in einer großen Kohorte post-menopausaler Frauen untersuchen.

Methoden: Es wurden die 6-Jahresdaten aus der Osteoporosis and Ultrasound study (OPUS) genutzt. 1.211 postmenopausale Europäerinnen im Alter von 56 bis 81 Jahren wurden in die Studie aufgenommen und zu Beginn hinsichtlich klinischer Risikofaktoren und Knochendichte (BMD) evaluiert. WS-Röntgenaufnahmen wurden in Standardprojektion erstellt und in zentral ausgewertet.

Ergebnisse: Zu Beginn nutzten 61 (5%) der Frauen Omeprazol. Die Ausgangsdaten waren vergleichbar mit der Kontrollgruppe, mit Ausnahme des Body mass index (28 ± 5 vs. 27 ± 5 , $p=0,038$), prävalenten Wirbelkörperfrakturen (23% vs. 1%, $p=0,01$), Thiazideinnahme (29% vs. 12%, $p=0,0005$) und SD-Hormontherapie (20 vs. 9%, $p=0,01$). Neue Wirbelkörperfraktur (definiert als $>20\%$ WK-Höhenabnahme und radiologischen Zeichen einer osteoporotischen Fraktur) traten bei 49 Frauen im Verlauf der 6-Jahres-Periode auf. In einer multivariaten Analyse betrug das errechnete Risiko (hazard ratio) für die Inzidenz neuer Frakturen beim Gebrauch von Omeprazol 3,1 (95% CI, 1,13–8,44).

Alter (>65 J), präexistente Frakturen und ein T-Score $\leq -2,5$ waren andere Risikofaktoren, die unabhängig und signifikant mit dem Neuauftreten von Wirbelkörperfrakturen assoziiert waren mit jeweils korrigierten Risiko-Ratios von 2,3 (95% CI 1,02–5,34) / 3,6 (95% CI 1,62–8,08) / 2,34 (95% CI 1,02–5,5)

Dr. Johannes Mattar

Kollagenosen

Anlässlich des ACR 2007 wurden keine bahnbrechenden neuen Erkenntnisse zur Therapie oder Diagnostik von Systemkollagenosen präsentiert. Einige Dinge erscheinen erwähnenswert:

1. Systemischer Lupus erythematoses

Eine Phase-I-Studie testete die Sicherheit, weniger die Wirksamkeit des Anti-Interferon- α -Antikörpers MEDI-545. In 3 Abstracts wurden Sicherheitsdaten von 51 Patienten aus dieser Studie (doppelblind, Placebo-kontrolliert, randomisiert) dargelegt, Dosis des Antikörpers bis 30mg/kg. Es traten keine Nebenwirkungen auf, CMV-, EBV- und HSV-Virus-titer stiegen nicht an, die Gensignatur des Zytokins IFN- α wurde im Blut- und Hautbiopsaten dosisabhängig reduziert.

Aus der Arbeitsgruppe von Michelle Petri wurden Daten zum Vergleich Hochdosis-myeloablatives Cyclophosphamid versus NIH-(Austin) Schema bei Lupusnephritis präsentiert, zum einen war bezüglich des klinischen Ansprechens das Austin-Schema überlegen, bezüglich der histologischen Reevaluation war die Hochdosistherapie dem NIH-Schema überlegen.

Der Nikotinabusus ist bei Kollagenosen einzustellen, dies nicht nur bezüglich des Malignomrisikos, sondern auch bezüglich der KHK-/Herzinfarkt- und Apoplexieinzidenz. Weitere Daten belegen jetzt auch, dass der chronische Schadensindex bei Rauchern mit SLE höher ist als bei Nichtrauchern, dieser Index bezieht sich vornehmlich auf SLE-assoziierte Langzeitschäden.

Die Therapie der thrombotisch-thromozytopenischen Purpura (TTP) bei SLE-Patienten wurde in zwei Abstracts aus Südkorea bzw. den USA mit insgesamt 43 Patienten abgehandelt. Das Risiko zur Entstehung einer TTP ist höher bei aktiver Nierenerkrankung – in der südkoreanischen Studie verstarben immerhin 12 von 26 Patienten mit TTP.

In einer doppelblinden Placebo-kontrollierten Studie wurde der Östrogenrezeptorblocker Fulvestrant bei SLE-Patienten mit mittelhoher Krankheitsaktivität getestet. Nach 15 Monaten ergab sich in der Verum-Gruppe eine knapp signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität, keine Änderung bezüglich Lupusserologie, Knochendichte und Östrogenblutspiegeln.

2. Sjögren-Syndrom

Hier wurde eine erneute Studie zur Sicherheit und Effizienz des Rituximab in der Therapie des Morbus Sjögren präsentiert. Es handelte sich um eine randomisierte doppelblinde Placebo-kontrollierte Studie, bei der das Rituximab nach „RA“-Schema infundiert wurde. Tendenziell besserte sich die Müdigkeit in der Verum-Gruppe stärker, der SF36-Score wurde signifikant gebessert, das Gesamt-IgG, die Autoantikörper, die subjektive Sicca-Symptomatik blieben unverändert.

3. Systemische Sklerose

Hier gab es 2 berichtenswerte Informationen: Das NT-pro-BNP korreliert sehr gut mit dem pulmonalarteriellen Druck bei diesen Patienten ($r^2 = 0,38$; $p = 0,0003$). Darüber hinaus ist das NT-pro-BNP genauso wie erniedrigte CO-Diffusionskapazitäten ein unabhängiger Prädiktor für erhöhte pulmonal-arterielle Drücke bei Patienten mit systemischer Sklerose (hochsignifikante Prädiktion für PAH nach 20 Monaten).

Ein Beitrag lässt vermuten, dass das Mycophenolat-Mofetil bei autoimmuner pulmonaler Fibrose möglicherweise breiter getestet werden sollte, hier besserten sich die CO-Diffusionskapazitäten bei 33% der Patienten, die Steroide konnten von 40–60 mg/Tag auf 0–10 mg/Tag reduziert werden (9 Patienten).

In vitro-Daten belegen, dass das Imatinib sehr stark die Sekretion von Bindegewebsproteinen aus dermalen Fibroblasten hemmen kann. Dies wird auch in einem Beitrag von 2 Patienten mit nephrogener systemischer Fibrose bestätigt, bei denen Imatinib klinisch recht gut

anspruch, hier sind weitere Daten nötig. Es wurden noch 2 neue cABL-Inhibitoren (Nilotinib und Dasatinib) vorgestellt, die in vitro ebenso wirken.

Bosentan erhöht das Langzeitüberleben von Patienten mit pulmonal-arterieller Hypertonie im Rahmen von Kollagenosen (hier wurden aus der Trust-Studie 53 Patienten prospektiv über mindestens 2 Jahre nachbeobachtet).

In einer Großzahl von Seren von Patienten mit systemischer Sklerose wurden Antikörper gegen endotheliale Gefäßrezeptoren gefunden, die zur Stimulation der Endothelzellen führten. Ob dies bereits eine gute Grundlage für eine Rituximab-Therapie darstellt, sei dahingestellt, insbesondere ist der Test der Stimulation der Endothelzellen wohl eher umstritten. Dennoch wurden in einem Beitrag vier Patienten mit systemischer Sklerose mit Rituximab behandelt (Dosis? Wiederholung der Therapie?). Nach 12 Monaten war der Rodman-Score recht deutlich abgefallen, auch der Aktivitäts- und „Severity“-Index fiel tendenziell ab, die CO-Diffusionskapazität war stabil geblieben.

4. Verschiedenes

In verschiedenen Beiträgen wurde eine Metaanalyse zu Ovarienprotektion durch GnRH-Agonisten während der Chemotherapie dargestellt, ein interessanter Abstract beschreibt die klinischen Daten zu 28 Patienten mit eosinophiler Fasziitis, ein weiterer Abstract die Effizienz des IL1-Trap bei Patienten mit Kryopyrin-assoziierten periodischen Fiebersyndromen. Anti-TNF-Medikamente scheinen auch bei der Neurosarkoidose zu wirken, das Rituximab bei autoimmuner thrombotisch-thrombozytopenischer Purpura.

Prof. Dr. Hanns-Martin Lorenz

Was gibt es Neues zu Diagnostik und Therapie bei den Spondyloarthritisiden?

Das Zeitintervall zwischen ersten Symptomen und der Diagnose einer Spondyloarthritis liegt in Deutschland bei etwa sechs Jahren. Daher richten sich hier und international Bemühungen darauf, mit einfachen, im Praxisalltag verwendbaren Kriterien frühzeitiger Patienten mit Spondyloarthritisiden zu erkennen.

So berichten Keeling et al. (Abstract Nr. 587) über einen Satz von fünf diagnostischen Fragen betreffend die tageszeitliche Schwankung der Steifigkeit, der Allgemeinsymptome, das nächtliche Erwachen durch Schmerz, den Einfluss von Bewegung und Ruhe. Im Vergleich von Sensitivität und Spezifität waren mehrere Kombinationen dieser Fragen den altbekannten Calin-Kriterien deutlich überlegen. Die Kombination aus der Frage

nach nächtlichem Schmerzbedingtem Erwachen und nach einer tageszeitlichen Schwankung in der Steifigkeit bzw. des Effektes von Bewegung erreichte eine hohe Spezifität.

Im Vergleich zur Effektivität dieser Fragen waren klinische Parameter (Druckschmerzhaftigkeit der ISG, positives Mennell-Zeichen, pathologischer Schober-Test etc.) in der Diagnose einer Spondyloarthritis deutlich weniger hilfreich (Brandt HC et al., Abstract Nr. 614).

Unterschiede im klinischen Verlauf der Erkrankung bei einem Erkrankungsbeginn, vor oder nach dem 16. Lebensjahr, beschreiben O'Shea et al. (Abstract Nr. 1168). Bei den Patienten der jüngeren Gruppe trat deutlich häufiger (26%) eine periphere Arthritis auf als bei den Patienten der älteren Gruppe (4,6%); Schmerz und Funktionseinschränkung waren in der Gruppe der Patienten mit späteren Krankheitsbeginn ausgeprägter. Bezüglich des Auftretens von Psoriasis, Uveitiden, chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen bestanden keine Unterschiede.

In der Therapie stehen weiter die Ergebnisse bekannter und neuer Biologicals im Vordergrund. Lord et al. untersuchten die Abbruchrate bedingt durch Ineffizienz oder Nebenwirkungen bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis unter den drei vorhandenen TNF- α -Hemmern. Die Abbruchrate betrug im ersten Jahr 20%, nach drei Jahren 39%. Die Abbrüche erfolgten in ähnlichem Ausmaß wegen Ineffektivität und/oder Nebenwirkungen; bei Patienten mit zu Beginn erhöhten Entzündungsparametern lag die Abbruchrate besonders niedrig (Abstract Nr. 754).

In einem late breaking Abstract berichteten Braun et al. über Effekte des Golimumab, eines neuen TNF- α -Antikörpers, der nur einmal monatlich subkutan injiziert werden muss, bei Patienten mit ankylosierender Spondylitis. Die Wirksamkeit des neuen Antikörpers war gut; etwa 50% der Patienten erreichten einen ASAS-Wert von 40, die Funktionsverbesserung gegenüber Placebo war hoch signifikant.

Die Wirksamkeit der TNF- α -Hemmer in der Reduktion sowohl der peripheren Arthritis wie auch der Enthesitis, zusätzlich auch die verminderte Inzidenz von Uveitiden wurden von Sieper bzw. Rudwaleit aus der Rhapsody-Studie berichtet (Abstracts Nr. 594 und 578).

Schließlich berichtete Li über eine vergleichende Untersuchung Infliximab plus MTX versus Infliximab plus Placebo, allerdings nur an 38 Personen. Im Gegensatz zur Situation bei der rheumatoiden Arthritis war die Kombinationstherapie zu drei von vier Auswertungszeitpunkten bis zu einem halben Jahr nicht wirksamer als die Infliximab-Monotherapie (Abstract Nr. 1155).

Prof. Dr. Markus Gaubitz

Ankündigung

Das 13. Jahressymposium des Rheumazentrums Württemberg zum Thema „**Infekt und Rheuma – Borreliose, reaktive Arthritis, Impfungen bei immunsupprimierten Patienten, septische Arthritis u. a.**“ wird am Samstag, 18. Oktober 2008 im CRONA-Klinikum, Tübingen stattfinden.

Mitgliedsanträge nehmen entgegen:

CA Dr. med. R. Maleitzke, Abt. Innere Medizin/Rheumatologie, Federsee Klinik, 88422 Bad Buchau
Tel. 0 75 82/8 00 - 16 14, Fax 0 75 82/8 00 - 19 70

Doz. Dr. Ilhan Günaydin, Medizinische Klinik und Poliklinik II, Rheumaambulanz, 72076 Tübingen
Tel. 0 70 71/2 98 - 40 95, Fax 0 70 71/29 - 27 63

Einladung

13. Jahrestagung des Rheumazentrums Württemberg

18.10.2008 CRONA Kliniken
Hoppe-Seyler-Straße 3, 72076 Tübingen
Großer Hörsaal (Ebene B04, Raum 210)

Infekt und Rheuma **Borreliose, reaktive Arthritis, Impfungen bei immunsupprimierten Patienten, septische Arthritis u. a.**

- 9:30 Uhr **Grußworte und Eröffnung**
Prof. Dr. Kötter, Dr. Maleitzke
Rheumazentrum Württemberg
- 9:45 Uhr **Infektbedingte Arthritiden**
Prof. Dr. Krause, Berlin
- 10:15 Uhr **Peri-operativer Einsatz von Biologika**
PD Dr. Schedel, Tübingen
- 10:45 Uhr **Borreliose – eine ständige Herausforderung**
Prof. Dr. Herzer, München
- 11:15 Uhr – PAUSE –
- 11:45 Uhr **Impfungen bei immunsupprimierten Patienten**
PD Dr. Ruppert-Roth, Köln
- 12:15 Uhr **Septische Arthritis**
Dr. Reize, Stuttgart
- 12:45 Uhr **Reaktive Arthritis**
Dr. Schmalzing, Tübingen
- 13:15 Uhr **Podiumsdiskussion/Schlussworte**
Ende des Symposiums

Tagungsleitung: Prof. Dr. I. Kötter, Dr. R. Maleitzke, Doz. Dr. I. Günaydin

Kontakt: Doz. Dr. I. Günaydin
Rheumaambulanz, Med. Klinik und Poliklinik II, D-72076 Tübingen
Tel. 0 70 71/2 98 - 40 95, Fax 0 70 71/29 27 63
e-mail: ilhan.guenaydin@med.uni-tuebingen.de

INTERNATIONAL

24.–29. Oktober 2008

72nd American College of Rheumatology AGM.
San Francisco, USA

Tel. +1 404 633 3777

Fax +1 404 633 1870

e-mail: acr@rheumatology.org

website: www.rheumatology.org

10.–13. Juni 2009

EULAR 2009 – Annual European Congress of Rheumatology
Kopenhagen, Dänemark

Tel. +41 44 716 30 30

Fax +41 44 716 30 39

e-mail: secretariat@eular.org

website: www.eular.org

Weitere EULAR-Kongresse

16.–19. Juni 2010

EULAR 2010, Rom, Italien

25.–28. Mai 2011

EULAR 2011, London, Vereinigtes Königreich

NATIONAL

24.–27. September 2008

Hotel Maritim, Berlin

36. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie

Organisation:

Kongress- und MesseBüro Lentzsch GmbH

Seifgrundstraße 2

D-61348 Bad Homburg

Tel. +49 (0)6172 / 67 96-0

Fax +49 (0)6172 / 67 96-26

e-mail: info@kmb.lentzsch.de

Kongresshomepage: www.dgrh.de

REGIONAL

12. Juli 2008

Theologicum Bibliotheksgebäude,
Liebermeisterstraße 18, 72076 Tübingen

2. Jahressymposium INDIRA

Organisation:

Dr. A. Wacker, Prof. Dr. I. Kötter, Prof. Dr. G. Fierbeck

Tel. 0 70 71 / 2 98 20 88

Fax 0 70 71 / 29 27 63

18. Oktober 2008

Großer Hörsaal des CRONA-Klinikums, Tübingen

13. Jahressymposium Rheumazentrum Württemberg

Thema:

„Infekt und Rheuma –

Borreliose, reaktive Arthritis, Impfungen bei
immunsupprimierten Patienten, septische Arthritis u. a.“

Wissenschaftliche Leitung und Organisation:

Prof. Dr. I. Kötter, Doz. Dr. I. Günaydin

und Dr. R. Maleitzke

Tel. 0 70 71 / 298-40 95

Fax 0 70 71 / 29-27 63

IMPRESSUM

Herausgeber:

Rheumazentrum Württemberg

Redaktion und wissenschaftliche Bearbeitung:

Doz. Dr. Ilhan Günaydin

Anzeigen:

Tel.: 0 70 71-2 98-76 95 oder 2 98-40 95

Fax: 0 70 71-29 27 63

Idee und Entwicklung:

Bärbel Günaydin

Layout und Satz:

J. F. Hagenlocher, Tübingen

Druck:

Druckerei Deile GmbH, Tübingen

Anschrift für Redaktion:

Med. Klinik und Poliklinik II

Rheumaambulanz

72076 Tübingen

Tel.: 0 70 71-2 98-76 95 oder 2 98-40 95

Fax: 0 70 71-29 27 63

website: www.rheumaforum.de

e-mail: ilhan.guenaydin@med.uni-tuebingen.de

Rheuma Forum erscheint vierteljährlich.

Der Bezugspreis ist im Mitgliedsbeitrag enthalten.

Nachdruck und elektronische Verwendung – auch aus-
zugsweise – nur mit schriftlicher Genehmigung.

Für den Inhalt der einzelnen Beiträge sowie Angaben
über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen
kann **keine Gewähr** übernommen werden. Derartige
Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im
Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre
Richtigkeit überprüft werden.



Dr. med. Alexander Wacker
Ärztlicher Koordinator INDIRA
am Universitätsklinikum Tübingen

Curriculum vitae

Name: Alexander Wacker
Geboren: 31.12.1970 in Tübingen
Familienstand: ledig

Ausbildung/Studium:

1991–1997 Studium der Humanmedizin an der
Universität Tübingen
04/1998 Approbation als Arzt
Promotionsthema: Expression und klinische Relevanz
der Liganden für die immu-
nregulatorischen Moleküle 4-1BB
und GITR bei der Akuten Myelo-
ischen Leukämie

Kontaktadresse

Dr. med. Alexander Wacker
Medizinische Klinik und Poliklinik II
Otfried-Müller-Straße 10
72076 Tübingen
Tel.: 0 70 71 - 2 98 20 88
Fax: 0 70 71 - 29 27 63
e-mail: alexander.wacker@med.uni-tuebingen.de

Beruflicher Werdegang

1998–2005 Facharztausbildung an der
Medizinischen Klinik II der
Universität Tübingen
2001 Fachkunde Rettungsdienst
2005 Facharzt für Innere Medizin
2007 Schwerpunktanerkennung
Rheumatologie
seit 11/2007 Ärztlicher Koordinator des
Schwerpunktes für Interdisziplinäre
klinische Immunologie, Rheumato-
logie und Autoimmunerkrankungen
(INDIRA)

Arbeitsschwerpunkt

Interdisziplinäre Rheumatologie mit Schwerpunkt
systemische Immunerkrankungen und entzündliche
Gelenkerkrankungen sowie rheumatologische
Manifestationen bei Patienten mit hämatologischen
Grunderkrankungen.