



11/15

skriptum

Kongressjournal

wmw Wiener Medizinische Wochenschrift



26. bis 28. November 2015, Tech Gate Vienna

Jahrestagung 2015

**Österreichischen Gesellschaft für
Rheumatologie und Rehabilitation**



Wissenschaftliche Leitung: **Priv.-Doz. Dr. Christian Dejaco**

11/15

Inhalt

brief des herausgebers

2 Editorial

Christian Dejaco, Wien

beiträge

4 Die neue DVO Leitlinie 2014 für die Osteoporose der postmenopausalen Frau und die Osteoporose beim Mann über 60 Jahre

Bernhard Rintelen, Stockerau

5 Therapie der Gicht

Johann Gruber, Innsbruck

8 B-Zelldepletionstherapie bei systemischer Sklerose

Florentine C. Moazed-Fürst und Winfried B. Graninger, Graz

10 Relapsing Polychondritis (RPC)

Herwig Pieringer, Linz

12 EMEUNET: Die jungen Rheumatologen Europas

Peter Mandl, Wien

13 Therapie der axialen Spondyloarthritis

Michael Schirmer, Innsbruck

16 Psoriasis Arthritis

Manfred Herold, Innsbruck

19 Osteoporosetherapie

Judith Haschka, Wien

20 PatientInnenschulung, Verabreichung und Dokumentation von Biologikatherapien

Margit Bruckner, St. Pölten

1 Impressum

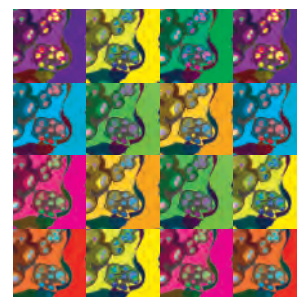
Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation

26. bis 28. November 2015, Tech Gate Vienna



Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation

26. – 28. November 2015 – Tech Gate Vienna



www.rheumatologie.at



IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, Professional Media, Prinz-Eugen-Straße 8 – 10, Postfach 11, 1040 Wien, Austria, Tel.: 01/ 330 24 15, Fax: 01/330 24 26; Internet: www.springer.at, www.SpringerMedizin.at; **Geschäftsführung:** Dr. Alois Sillaber, Petrus J.W. Hendriks, Joachim Krieger; **Abteilungsleitung Professional Media:** Dr. Alois Sillaber; **Redaktion:** Prim. Dr. Herbert Kurz; **Redaktionssekretariat:** Susanna Hinterberger; **Leitung Journale und Redaktionen:** Gabriele Hollinek; **Produktion und Layout:** K&M Satz und Repro, Wiesbaden; **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Seiwald; **Anzeigen:** Dipl.Tzt. Elise Haidenthaler, Gabriele Popernitsch. Es gilt die Anzeigenpreisliste 2015; **Erscheinungsweise:** 10x jährlich; **Abonnement:** WMW-Skriptum ist eine Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift (WMW); **Bezugspreis pro Jahr:** EUR 577, – zuzüglich MwSt. und Versandkosten; **Verlagsort:** Wien; **Herstellungsort:** Linz; **Erscheinungsort:** Wien; **Verlagspostamt:** 1040 Wien P.b.b.; **ISSN Print:** 1613-3803; **Band 12, Heft 11/2015; Design:** Wojtek Grzymala; **Druck:** Friedrich Vereinigte Druckereien- und Verlags GmbH & Co KG, Linz, Austria. Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte. Mit „Sonderbericht“ oder „Advertorial“ gekennzeichnete Seiten sind entgeltliche Einschaltungen nach §26 Mediengesetz. **Allgemeiner Teil/Rechtliche Hinweise für Autoren:** Die Autorin/der Autor erklärt, dass ihr/sein Manuskript in dieser Form bislang nicht anderweitig veröffentlicht oder zur Veröffentlichung eingereicht wurde. Die Autorin/der Autor überträgt mit der Übergabe des fertigen Manuskripts und der Veröffentlichung in der Fachzeitschrift die notwendigen Nutzungsrechte zur Vervielfältigung und Verbreitung an den Verlag, insbesondere das Recht der Nutzung zu gewerblichen Zwecken durch Druck, Nachdruck, Verbreitung in elektronischer Form oder andere Verfahren und Medien durch Springer Science + Business Media. Die Autorin/der Autor holt, falls notwendig, die Nutzungsrechte an Texten und Bildern Dritter vor Übergabe des fertigen Manuskripts ein, eventuelle Ansprüche Dritter sind somit geklärt. **Hinweise zur Verwertung:** Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, auch auszugsweise, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Verarbeitung in elektronischen Systemen. **Produkthaftung:** Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften. Angaben über Dosieranweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt hierfür keine Gewähr. **Eigentümer und Copyright-Inhaber:** © 2015 Springer-Verlag/Wien. Springer Medizin ist Teil von Springer Science+Business Media. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 21-22/2015.

Willkommen in Wien

**Liebe Freundinnen und Freunde der Rheumatologie,
liebe Kolleginnen und Kollegen,**

Unsere Gesellschaft hat sich in den letzten Jahren sehr um Partnerschaften mit anderen Fachgesellschaften bemüht. Die Medizin wird komplexer, und nur gemeinsam können wir die beste Betreuung für unsere Patientinnen und Patienten erreichen. Diese Gemeinsamkeit widerspiegelt sich auch im Programm der ÖGR-Jahrestagung 2015. Neben den bereits etablierten gemeinsamen Sitzungen mit unseren befreundeten Gesellschaften wird es heuer erstmals ein eigenständiges Programm für Mitglieder der rheumatologischen Gesundheitsberufe, AllgemeinmedizinerInnen und InternistInnen geben. Auch junge, sich in Ausbildung befindende rheumatologisch interessierte ÄrztInnen sollen speziell angesprochen werden.

Eine weitere Neuerung ist der „Immunologie Coach“, bei diesen Sitzungen werden die wichtigsten Aspekte der immunologischen Grundlagen in der Rheumatologie besprochen. Besonders wichtig ist es mir, den Austausch von Expertise zu fördern. Interaktives Voting mittels Smart-Phone oder Tablet, Round Table Diskussionen und Präsentation der interessantesten Fällen sollen alle TeilnehmerInnen der ÖGR-Jahrestagung zur Mitarbeit und Mitdiskussion anregen.

Erstmals wird es eine eigene Abstract Kategorie für Fallberichte geben, bei der die interessanteste Kasuistik prämiert wird. Für alle FreundInnen der bildgebenden Verfahren wird vor Beginn der eigentlichen Jahrestagung ein Bildgebungsworkshop zu den Themen Ultraschall, MRT und Röntgen angeboten.

Natürlich wäre die Jahrestagung nicht möglich, wenn Ihr uns nicht alle so tatkräftig unterstützen würdet. Daher an dieser Stelle ein großes Danke an alle, die zum Gelingen dieser Veranstaltung beitragen. Danke an alle ReferentInnen und ModeratorInnen, an alle, die einen wissenschaftlichen Abstract, Preis und/oder Fallbericht eingereicht haben, danke an alle Sponsoren, danke an die MitarbeiterInnen der MAW und an Sie alle, die unsere Jahrestagung besuchen und durch ihr Interesse und tollen Beiträge die Jahrestagung so bunt und spannend machen. Ein besonderes Dankeschön gebührt unserer Sekretärin, Frau Michaela Lederer, für Ihren unermüdlichen Einsatz für unsere Gesellschaft.

Ich hoffe, dass die Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation ein für Sie ansprechendes Programm bietet und freue mich, Sie bei der Jahrestagung zu begrüßen.

Priv.-Doz. Dr. Christian Dejaco
Leiter der med.-wissenschaftlichen Sektion der ÖGR



© privat

CHRISTIAN DEJACO
Leiter der med.-wissenschaftlichen Sektion, für den gesamten Vorstand der ÖGR

Die neue DVO Leitlinie 2014 für die Osteoporose der postmenopausalen Frau und die Osteoporose beim Mann über 60 Jahre

Wie praktikabel ist sie?

Mit einer Osteoporosetherapie sollen Frakturen vermieden werden. Wir haben Möglichkeiten mit einer number needed to treat von 15 im optimalen Fall solche auch vermeiden zu können. Nur, wer profitiert von einer solchen Therapie? Alle, die einen T-Score $\leq -2,5$ haben?

Die Knochendichte gemessen mittels DEXA oder auch umgerechnet mit anderen Methoden zeigt einen Risikofaktor auf, eine Fraktur zu erleiden. Das Ergebnis der Messung sollte aber mit anderen wesentlichen Faktoren verknüpft werden, um die Patienten zu erkennen, die tatsächlich ein hohes Frakturrisiko haben. Denn diese Patienten profitieren am meisten von einer spezifischen Therapie, den Knochenabbau zu bremsen oder auch neuen Knochen aufzubauen.

Welche Patienten haben das größte Frakturrisiko und profitieren am meisten von einer Therapie?

Es gilt 2 Dinge zu unterscheiden: Erstens, die Patienten zu erkennen, die ein hohes Frakturrisiko aufweisen, um diese einer weiteren Abklärung zuzuführen, und zweitens, die so gewonnen Erkenntnisse aus meiner Abklärung zu werten, um die Patienten herauszufinden, die von einer spezifischen Therapie am meisten profitieren. Dann ist meine Therapie zielgerichtet und auch ökonomisch sinnvoll und die number needed to harm am geringsten ausgeprägt.

Leitlinien

Dafür gibt es Instrumente, wie zum Beispiel die Osteoporoseleitlinie für die postmenopausale Osteoporose und die Osteoporose des Mannes über 60 des Dachverbandes Osteologie, der deutschsprachige osteologische Gesellschaften aus Deutschland, Österreich und der Schweiz repräsentiert. Diese Leitlinie ist evidenzbasiert und ein Update ist 2014 nach ausführlicher Diskussion publiziert worden. Die Leitlinie 2009 war etwas sperrig, sehr DEXA-lastig und in manchen Punkten etwas an der all-

TABELLE 1

Therapieentscheidungshilfe anhand des DEXA-Ergebnisses für eine spezifische Therapie bei Patienten ohne weitere Risikofaktoren für eine osteoporotische Fraktur

Lebensalter in Jahren		Niedrigster T-Score Mittelwert L1-L4 oder Femurhals oder Gesamtfemur				
Frau	Mann	-2,0 bis -2,5	-2,5 bis -3,0	-3,0 bis -3,5	-3,5 bis -4,0	< -4,0
50-60	60-70	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
60-65	70-75	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja
65-70	75-80	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja
70-75	80-85	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja
>75	>85	ja	Ja	Ja	Ja	Ja

täglichen Praxis vorbeigehend. Hat sich das mit dem Update 2014 verbessert?

Eine verminderte Knochendichte ist ein Risikofaktor unter mehreren, eine Fraktur zu erleiden. Sie sollte aber nicht alleinig betrachtet werden, sondern in Relation zu Geschlecht, Alter, stattgehabter Frakturen und weiterer Risikofaktoren für eine osteoporotische Fraktur. So profitiert eine 50-jährige postmenopausale Frau, die keine weiteren Risikofaktoren hat, vor allem dann von einer spezifischen Therapie, wenn der T-Score $< -4,0$ ist, sonst gesunde Männer mit der gleichen Threshold dann, wenn sie 10 Jahre älter sind (Tab. 1). Dieses Erkenntnis führt vor Augen, dass ein Screening von Patienten im mittleren Lebensalter ohne sonstige Risikofaktoren wenig Sinn macht, da solche T-Scores bei sonst gesunden Patienten wohl kaum gefunden werden. Eine „Osteoporose-Vorsorge“ mit-

tels regelmäßiger DEXA ist bei solchen Patienten heute sicher nicht mehr zeitgemäß. Interessant wird eine solche Vorsorge ab einem Alter von 70 bei Frauen und von 80 bei Männern, da hier alleine das Alter als Risikofaktor eine spezifische Therapie ab einem T-Score von $< -2,5$ rechtfertigt.

Wie finde ich nun heraus, welchen Patienten ich schon ab 50 bzw. 60 Jahren weiter abklären soll? Hier reiht die Leitlinie eine Reihe von Risikofaktoren auf, die das rechtfertigen, da dann auch strengere Kriterien gelten, ab wann eine spezifische Therapie eingeleitet werden sollte. Mit anderen Worten, hier ist die Indikation für eine spezifische Therapie dann früher, schon bei einem höheren T-Score. Das hängt erstens von dem jeweiligen Risikofaktor ab, andererseits auch von der Anzahl der Risikofaktoren. Da noch nicht geklärt ist, wie und ob sich die einzelnen Risikofaktoren addieren,

Zur Person



© Wiranti Mai

OA Dr. Bernhard Rintelen

II. medizinische Abteilung
NÖ Landeskrankenhaus Stockerau
NÖ Kompetenzzentrum für Rheumatologie
Karl Landsteiner Institut für klinische Rheumatologie
Landstraße 18
2000 Stockerau
E-Mail: bernhard.rintelen@stockerau.lknoe.at

geht man derzeit davon aus, bis zu zwei zu addieren, um für die Einleitung einer Therapie je nach erhaltenem Knochendichtemessergebnis eine Entscheidung treffen zu können. Gesondert werden hohe Risikofaktoren für eine Fraktur behandelt, wie zum Beispiel die stattgehabte atraumatische Wirbelkörperfraktur, die Fraktur nach dem 50. Lebensjahr, die Glukokortikoidtherapie, die rheumatoide Arthritis und der Diabetes mellitus Typ I. Hier gelten strengere Regeln.

Gegenüber 2009 wurden weitere Risikofaktoren in die Leitlinie aufgenommen, ohne vollständig sein zu wollen, seien hier z. B. die Spondylarthritis, der Diabetes mellitus Typ II oder die langjährige Protonenpumpenhemmereinnahme erwähnt.

Neu in der Leitlinie sind auch Expertenmeinungen bei hohen Risikofaktoren, dass alleine der Aspekt und die klinische Erfahrung eine etwaige Therapie rechtfertigen und auf eine Knochendichtemessung verzichtet werden kann. So bei der atraumatischen Schenkelhalsfraktur, höhergradigen Wirbelkörperfrakturen, bei der hochdosierten Glukokortikoidtherapie. Diese Therapieentscheidungen setzen eine fundierte Kenntnis der Osteoporosetherapie voraus.

Fazit

Zusammenfassend bin ich der Auffassung, dass die DVO-Leitlinie 2014 ein fundiertes evidenzbasiertes Werk geworden ist, das interessierte Kollegen sehr gut in die Thema-

tik einführt, kritisch Probleme in der Osteoporosebehandlung aufzeigt und eine sehr gute Basis für die Abklärung und Behandlung dieser häufigen Erkrankung bietet. Sie ist abrufbar im Internet wie unten angegeben und als Kurz- sowie Langfassung vorliegend. Sie ist nicht nur evidenzbasiert, sondern auch sehr hilfreich im klinischen Alltag und unterstützt den klinisch arbeitenden Arzt in der Entscheidungsfindung, wer abgeklärt und wer auch therapiert werden soll. Und das in praktikabler Form. ■

LITERATUR

DVO Leitlinie Osteoporose 2014: http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014

Johann Gruber, Innsbruck

Therapie der Gicht

Oft noch immer nicht ausreichend therapiert

Obwohl die Gicht eine schon seit dem Altertum bekannte Erkrankung ist und die rezenten wissenschaftlichen Erkenntnisse zu einem deutlich besseren Verständnis der Pathophysiologie geführt haben, wird sie immer noch nicht ausreichend therapiert. Durch die veränderten Lebens- und Essgewohnheiten ist die Zahl der Gichtkranken im Steigen und stellt damit mit ihren Begleiterscheinungen ein zunehmendes Gesundheitsproblem dar. Nach den EULAR Empfehlungen 2006 und den British Society for Rheumatology Richtlinien 2007 wurden 2012 die American College of Rheumatology (ACR) Guide-

lines für das Management der Gicht publiziert. Da die neueren EULAR Guidelines erst in Vorbereitung sind, werden im Wesentlichen die ACR Richtlinien als Grundlage genommen.

Lebensstiländerung

Eine Patientenschulung mit einer Diätberatung und die Veränderungen des Lebensstils stehen im Vordergrund. Man soll sekundäre Ursachen einer Gicht ausschließen und erwägen, nicht essentielle verschreibungspflichtige Medikamente, die Hyperurikämie verursachen (z. B.

Thiazid- und Schleifendiuretika) stoppen. Gichttophi, Attacken ≥ 2 Mal im Jahr, eine vorangegangene Urolithiasis sowie eine chronische Niereninsuffizienz (NI) $\geq$ Grad 2 werden als eine Indikation für eine pharmakologische Intervention betrachtet. Leider werden aber keine entsprechenden Empfehlungen über Verschreibungsmodalitäten bei einem bestimmten Stadium der NI und auch nicht bei Leberinsuffizienz gegeben.

Medikamentöse Therapie

Als first line Therapie werden gleichwertig Allopurinol oder Febuxostat, Probenecid wird als eine alternative Erstlinientherapie empfohlen, falls eine Kontraindikation oder eine Intoleranz gegen mindestens einen Xanthinoxidasehemmer besteht, jedoch nicht bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance < 50 ml/min (Abb. 1). Es wurde empfohlen, eine harnsäuresenkende Therapie (HST) auch während eines akuten Gichtanfalles zu starten, vorausgesetzt, dass ein effektives anti-inflammatorisches Management gestartet wurde. Dies steht im Gegensatz zur beste-

Zur Person



Univ.-Doz. Dr. Johann Gruber
Universitätsklinik für Innere Medizin VI
Rheumatologie
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
E-Mail: johann.gruber@i-med.ac.at

TreatToTarget, definiert für den jeweiligen Patienten

- Der minimale Serumharnsäurezielwert ist < 6 mg/ dl
- Ein Serumharnsäurewert kleiner als 5 mg/dl mag zur Verbesserung von Symptomen und klinischen Zeichen einer Gicht benötigt werden

Erstlinien harnsäuresenkendes Mittel wählen

Xanthinoxidasehemmer(XOH)

Allopurinol oder Febuxostat

Falls für mindestens ein XOH eine KI besteht oder dieser nicht toleriert wird

Alternative Erstlinien harnsäuresenkendes Mittel

Allopurinol

Prophylaxe der akuten Gicht

Konkomitante pharmakologische anti-inflammatorische Gichtprophylaxe initiieren

krankungen gegeben. Bei einer akuten schweren Gichtattacke, insbesondere bei Beteiligung von vielen großen Gelenken oder einer polyartikulären Verlaufsform, ist eine initiale Kombinationstherapie eine adäquate Therapieoption. Eine akzeptable Kombinationstherapie besteht aus einer ausreichenden Dosis von a: Colchizin und NSAR, b: oralen Glukokortikoiden und Colchizin oder intraartikulären Steroiden zusammen mit vorherigen Kombinationen. Es werden keine Empfehlungen für eine Kombinationstherapie von einem NSAR und systemischen Glukokortikoiden gegeben.

Gleichzeitig anti-inflammatorische Prophylaxe

Während einer HST sollte gleichzeitig eine adäquate anti-inflammatorische Prophylaxe entweder mit einem NSAR oder mit Colchizin durchgeführt werden. Colchizin wird in einer prophylaktischen Dosierung von 0,5 oder 0,6 mg ein- oder zweimal pro Tag empfohlen. Empfohlene Dauer: solange Zeichen einer Gichtaktivität bestehen (z.B. ein oder zwei Tophi, rezente Gichtattacken oder eine chronische Gichtarthritis); wenn keine Symptome oder nach Abklingen derselben mindestens 6 Monate oder 3 Monate nach Erreichen des Harnsäurezielwertes im Serum für Patienten ohne Tophi bzw. 6 Monate nach Erreichung des Zielwertes für Patienten mit Tophi. Es wurde aber auch *low-dose* Kortison (definiert als <10 mg Prednison-äquivalent pro Tag) bei Patienten mit Kontraindikationen für Colchizin oder NSAR als Prophylaxe empfohlen. Ein Langzeitgebrauch von Kortison (> 3 Monate) birgt in sich jedoch die Gefahr einer Sepsis und stellt gerade bei Patienten mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus oder einer Herzschwäche ein Risiko dar. Bei diesen Patienten könnte der Gebrauch von langwirksamen Interleukin-1 Inhibitoren eine ideale Indikation sein.

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

Abb. 1: Treat to Target bei chronischer Gicht

henden Praxis vieler Rheumatologen, die meist ein Intervall von 2 bis 4 Wochen einhalten, bevor eine HST gestartet wird, einerseits um den basalen Harnsäurewert besser abzuschätzen, und auch aus der Besorgnis heraus, ein Beginn einer HST während einer Gichtattacke könnte eine schwere polyartikuläre Inflammation auslösen.

Therapieziel

Das Ziel einer HST ist es, einen Serum-Harnsäurewert von < 6 mg/dl zu erreichen. Dieser Wert ist auch bei den EULAR Empfehlungen angegeben. Der Harnsäurewert sollte während der Titrationsphase alle 2 bis 5 Wochen, nach Erreichung des Zielwertes alle 6 Monate kontrolliert werden. Bei Patienten mit weiter bestehenden Zeichen einer Gicht (palpable und sichtbare Tophi) soll ein Harnsäurewert von < 5 mg/dl angestrebt werden. Als Startdosis von Allopurinol wird 100 mg angegeben, bei Patienten mit einer NI Stadium 4 oder schlechter 50 mg. Danach soll eine Steigerung der Therapie bis zur maximalen Dosierung durchgeführt werden, um den Zielharnsäurewert zu erreichen. Die Dosis kann auf über 300 mg gesteigert werden, auch bei Patienten mit chronischer NI. Dies ist auch in Anbetracht der eher dürftigen Datenlage

erstaunlich und steht im Gegensatz zu entsprechenden Richtlinien von Regulatorien.

Bei Patienten mit schwerer Gicht und einem refraktären Krankheitsbild oder einer Intoleranz von oralen harnsäuresenkenden Mitteln wird Peglotitcase als Therapie empfohlen. Peglotitcase soll aber nicht als *first line* Therapie verwendet werden, und die adäquate Dauer einer solchen Therapie ist derzeit noch nicht bekannt.

Akuter Gichtanfall

Bei der Therapie der akuten Gichtarthritis soll die pharmakologische Therapie innerhalb von 24 Stunden nach Beginn eines akuten Gichtanfalles initiiert werden (Abb. 2). Eine fortlaufende pharmakologische harnsäuresenkende Therapie sollte während der akuten Gichtattacke nicht unterbrochen werden. Als initiale Monotherapie sollte ein NSAR, ein systemisches Glukokortikoid (empfohlene Startdosis 0,5 mg Prednison/kg Körpergewicht) oder Colchizin (*Loading dose* 1,2 mg, dann 0,6 mg eine Stunde später, ab frühestens 12 Stunden danach in der prophylaktischen Dosis) verwendet werden. Es wurde keine Wertung der einzelnen Substanzen gemacht und auch keine Empfehlungen bei Patienten mit Nieren- oder Leberer-

NSAR (oder Cox-2 Inhibitor)

Systemische Glucocorticoide

Colchizin

Mit topischer Therapie ergänzen

Abb. 2: Management der akuten Gichtattacke

B-Zelldepletionstherapie bei systemischer Sklerose

Neue Therapieansätze im Fokus

Die Pathogenese der systemischen Sklerose ist bis dato noch nicht genau bekannt. Wahrscheinlich wird die Reaktion der Fibroblasten durch einen Endothelschaden ausgelöst. Diese Stimulierung der Fibroblasten erfolgt durch das Immunsystem. Einerseits produzieren B-Zellen Autoantikörper, andererseits sezernieren T-Lymphozyten bestimmte Interleukine, die wiederum Substanzen wie z. B. den Connective tissue growth factor (CTGF) induzieren. Normalerweise ist dieser „Reparaturprozess“ selbstlimitiert, bei der systemischen Sklerose kommt es aber zu einer unkontrollierten Fibrosereaktion – die im Extremfall tödlich sein kann. Die Fibroblasten und das sie umgebende Milieu zeichnen sich primär durch eine frisch entzündliche Reaktion aus. In weiterer Folge kommt es zum fibrotischen Umbau und Funktionsverlust des Zielgewebes. Beide Prozesse laufen oft parallel ab.

Die Haut ist in den meisten Fällen beteiligt – muss es aber nicht sein. Vor allem Lungenbeteiligung und Herzbeteiligung sind häufig und wegen der erhöhten Mortalität gefürchtet [1, 2].

Symptomorientierte Therapieansätze

Uns stehen heute Therapieansätze zur Verfügung, die symptomorientiert eingesetzt werden, z. B. Protonenpumpenhemmer bei Reflux-Beschwerden, Prokinetika und Antibiotika bei gastrointestinaler Beteiligung, Prostavasine bei Raynaud, Bosentan bei PAH und rezidivierenden digitalen Ulzerationen. Besonders bei progredienten Formen kommt das Zytostati-

kum Cyclophosphamid zum Einsatz, ein dauerhaft erfolgreiches Ansprechen ist selten. In sehr schweren Fällen gäbe es auch die Möglichkeit einer Stammzelltransplantation (ASCT). Die Transplantation selbst führt zu einer Verminderung der Fibrosierung, jedoch ist die Komplikationsrate und Mortalität bei ASCT erhöht. Leider ist bis heute eine Heilung der systemischen Sklerose nicht möglich [3-5].

Wichtige Rolle der B-Lymphozyten

Wissenschaftlich wächst das Interesse an der „autoimmunologischen Komponente“ der systemischen Sklerose. Klinische Zeichen wie Hypergammaglobulinämie und verminderte, aber aktivierte Memory B-Zellen deuten auf eine wichtige Rolle der B-Lymphozyten in der Pathophysiologie dieser Erkrankung hin. Zusätzlich wurden reife B-Zellen in Zielgeweben wie der Haut oder auch der Lunge nachgewiesen. Diese CD19/20 positiven Lymphozyten fanden sich auch vermehrt im Blut von systemischen Sklerose-Patientinnen [6-9].

Aufgrund dieser Entdeckungen war es naheliegend, zuerst im Mausmodell, die Auswirkungen einer B-Zelldepletionstherapie durch den monoklonalen CD20 Antikörper Rituximab durchzuführen. Die *tight skin* Maus wurde mit Rituximab behandelt, die Hautverdickungen vor allem bei den Neugeborenen wurden nicht mehr beobachtet. Die Bleomycin Maus, die eine Lungenfibrose und Hautverdickungen entwickelt, wurde in einem CD19 knock-out Ansatz verwendet. Auffallend war, dass die CD19-Knockout Mäuse keine Hautveränderungen bekamen, ebenfalls

fehlten Hypergammaglobulinämie und Autoantikörper als Zeichen einer vermehrten B-Zell-Aktivität [10, 11].

Im weiteren Verlauf wurden einige Fallberichte über B-Zelldepletion in systemischen Sklerose-PatientInnen publiziert. Rituximab wurde hier bei Cyclophosphamid refraktärer SSc eingesetzt. Die Ergebnisse anderer Studien reichten von keinem Ansprechen bis zu einer deutlichen Verbesserung der klinischen Symptome. Studien zeigten einen signifikanten Rückgang der Hautbeteiligung. Bis zu 53 % Reduktion des modified Rodnan Skin Scores (mRSS, %betroffene Körperoberfläche) werden beobachtet. Die Ergebnisse der Lungenfunktionsparameter (DLCO, FVC) war sehr unterschiedlich. Einerseits wird kein Benefit der Lungenbeteiligung, andererseits bis zu 10 % Verbesserung der DLCO und FVC berichtet [11, 19].

Eigene Erfahrungen

Unsere Gruppe hat ein eigenes Therapieregime entwickelt. Die B-Zelldepletionstherapie erfolgt in niedrigerer Dosierung, kontinuierlich alle 3 Monate. Severe adverse events (SAEs) aufgrund von Infekten wurden bis dato nicht gesehen; einerseits durch das enge Monitoring der Patienten andererseits durch die deutlich niedrigere Dosierung von Rituximab. Um das Risiko einer Infektion unter Immunsuppression zu reduzieren, wurden alle Patienten vor der ersten Rituximabgabe gegen Pneumokokken und – saisonal – gegen Grippe geimpft. Wir konnten nicht nur einen signifikante Verbesserung der Hautveränderungen zeigen, es kam auch in der Lunge bei allen Patienten (mittlerweile n = 18) radiologisch zu keiner Progredienz bzw. bei einigen PatientInnen sogar zu regredienten radiologischen Veränderungen. Erfreulicherweise konnten wir auch eine kontinuierliche Verbesserung der Lungenfunktionsparameter zeigen. Diese klinischen Parameter verbesserten sich fortlaufend innerhalb der ersten zwei Jahre, auch wenn peripher keine B-Zellen mehr zu messen waren. Nach kontinuierlicher Behandlung konnten wir eine deutliche Reduktion der Autoantikörperlast beobachten [17-19].

Zur Person



Univ.-Ass. Dr. Florentine Moazedi-Fürst
Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15
8036 Graz
E-Mail: florentine.fuerst@medunigraz.at

Zur Person



Univ.-Prof. Dr. Winfried B. Graninger

Klinische Abteilung für Rheumatologie und Immunologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15
8036 Graz
E-Mail: winfried.graninger@medunigraz.at

Nach Durchsicht der Literatur scheinen doch die Dosierung und die Infusionsintervalle eine Auswirkung auf die klinische Verbesserung dieser Patienten zu haben. Wir wissen, dass das Bild einer frischen Alveolitis bzw. akut „inflammatorischen“ Fibrose sich von einer chronischen, nicht akuten inflammatorischen Gewebsreaktion unterscheidet. Besonders Patienten mit akut entzündlichen Veränderungen profitieren von der B-Zelldepletionstherapie.

Kombination mit Mycophenolat mofetil

Über die Wirkung und Sicherheit von Mycophenolat mofetil in der systemischen Sklerose wurde bereits berichtet. Wir können auch ein besonders gutes Ansprechen der B-Zelldepletionstherapie beobachten, wenn Mycophenolat mofetil in niedriger Dosierung bzw. Methotrexat in niedriger Dosierung als „Erhaltungstherapie“ begleitend verabreicht wird [20].

Zusammenfassend

Die Regulation und die mannigfachen Reaktionen unseres Immunsystems resultieren aus der Genetik und den vielen individuellen Einflüssen und Faktoren in unserem Leben. Deshalb ist die Klärung der genauen pathophysiologischen Abläufe ein sehr schweres Unterfangen. Dass der reife B-Lymphozyt eine gewichtige Rolle in der Pathogenese der systemischen Sklerose spielt, entspricht dem Trend der rezenten Literatur. Sehr skeptisch ist man, ob die B-Zelldepletionstherapie die primäre Therapie der Wahl bei der systemischen Sklerose werden wird.

Bei den ernststen Verlaufsformen der systemischen Sklerose dürften vor allem der Zeitpunkt und die Dosierung der Antikörpergabe einen wesentlichen Faktor darstellen. Daher sollten unbedingt Studien durchgeführt werden, die Dosis, Intervall und die Phase der „aktive Entzündung“ berücksichtigen. Vielleicht könnte unser „Grazer Schema“ in dieser Richtung ein Modell darstellen.

■

LITERATUR

- 1 Varga J, Abraham D (2007) Systemic sclerosis: a prototypic multisystem fibrotic disorder. *J Clin Invest* 117(3):557–67.
- 2 Van Laar JM, Varga J (2015) The immunopathology of systemic sclerosis. *Semin Immunopathol* 37(5):439–41.
- 3 Milanetti F, Bucha J, Testori A, Burt RK (2011) Autologous hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis. *Curr Stem Cell Res Ther* 6:16–28.
- 4 Burt RK, Milanetti F (2011) Hematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: history and current status. *Curr Opin Rheumatol* 23:519–29.
- 5 Walker KM, Pope J et al (2011) Expert Agreement on EULAR/EUSTAR Recommendations for the Management of Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2011 38(7):1326–8.
- 6 Bosello S, De Luca G, Tolusso B, et al (2011) B cells in systemic sclerosis: a possible target for therapy. *Autoimmun Rev* 10(10):624–30.
- 7 François A, Chatelus E, Wachsmann D, et al (2013) B lymphocytes and B-cell activating factor promote collagen and profibrotic markers expression by dermal fibroblasts in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 15:R168.
- 8 Nevskaya T, Ananieva L, Bykovskaia S, et al (2009) Autologous progenitor cell implantation as a novel therapeutic intervention for ischaemic digits in systemic sclerosis. *Rheumatology* 48:61–4.
- 9 Wollheim FA (2004) Is rituximab a potential new therapy in systemic sclerosis? new evidence indicates the presence of CD20-positive B-lymphocytes in scleroderma skin. *J Clin Rheumatol* 10(3):155.
- 10 Saito E, Fujimoto M, Hasegawa M, et al (2002) CD19-dependent B lymphocyte signaling thresholds influence skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse. *J Clin Invest* 109:1453–62.
- 11 Bosello S, De Santis M, Lama G, et al (2010) B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther* 12(2):R54.
- 12 Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al (2010) Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology* (Oxford). 49(2):271–80.
- 13 Daoussis D, Andonopoulos AP (2011) Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: comment on the article by Yoo. *Rheumatol Int* 31(6):841–2.
- 14 McGonagle D, Tan AL, Madden J, et al (2008) Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatol Int* 32(3):795–8.
- 15 Yoo WH (2012) Successful treatment of steroid and cyclophosphamide-resistant diffuse scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatol Int* 32(3):795–8.
- 16 Smith V, Piette Y, van Praet JT, et al (2013) Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol* 40(1):52–7.
- 17 Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Bodo K, Graninger WB (2015) Dosage of rituximab in systemic sclerosis: 2-year results of five cases. *Clin Exp Dermatol* 40(2):211–2.
- 18 Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Brickmann K, et al (2014) Rituximab for systemic sclerosis: arrest of pulmonary disease progression in five cases. Results of a lower dosage and shorter interval regimen. *Scand J Rheumatol* 43(3):257–8.
- 19 Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Hermann J, et al (2015) Decrease in autoantibody titres during long-term treatment of scleroderma with rituximab: a promising surveillance marker of therapy? *Scand J Rheumatol* Sep 17:1–2. [Epub ahead of print].
- 20 Omair MA, Alahmadi A, Johnson SR (2015) Safety and effectiveness of mycophenolate in systemic sclerosis. A systematic review. *PLoS One* 10(5):e0124205.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Symposium im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation

Wann: Freitag, 27. November 2015 08:30 – 09:30 Uhr

Wo: Vortragssaal

Thema:

RA-Therapie 2015 – Ambition und Wirklichkeit

Moderation: W. Graninger (Graz)
M. Mustak-Blagusz (Gröbming)

Referenten:

Die Macht der Gewohnheit
(A. Nassehi, München)

RA-Therapie 2015 – Ambition und Wirklichkeit
(D. Aletaha, Wien)



Relapsing Polychondritis (RPC)

Eine systemische, inflammatorische Erkrankung offener Ätiologie

Bei der RPC handelt es sich um eine systemische, inflammatorische Erkrankung offener Ätiologie, die in erster Linie die Knorpel betrifft, aber insgesamt variierende klinische Manifestationen zeigen kann. Eine genetische Prädisposition ist beschrieben. Diese wird allerdings für die Manifestation alleine nicht ausreichend sein. Man geht von einer Abfolge mehrerer Ereignisse (z. B. Knorpelschädigung mit Freilegung von Antigenen) aus, die letztendlich zum Entstehen der Erkrankung führt. Die RPC ist mit zahlreichen Erkrankungen assoziiert (z. B. Vasculitis, RA, SLE, Sjögren Syndrom, Mb. Behçet, etc.) und stellt unter Umständen auch eine Art „Syndrom“, und weniger eine eigenständige, einheitliche Erkrankung dar. Interessant und erwähnenswert ist eine wiederholt beschriebene Assoziation mit dem myelodysplastischen Syndrom, wobei es sich hierbei vermutlich um mehr als eine banale Co-Inzidenz handeln dürfte.

Seltene Erkrankung

Bei der Diagnose und der Therapie ergeben sich für den behandelnden Arzt mehrere Schwierigkeiten. Zum einen handelt es sich um eine seltene Erkrankung. Zudem sind unspezifische Manifestationen initial nicht unüblich. Dadurch ist es gut denkbar, dass schwerere Fälle, die die klassischen Charakteristika zeigen, überrepräsentiert sind und leichtere bzw. atypische Fälle unerkannt bleiben. Insgesamt ist die Datenlage, was vor allem Schlussfolgerungen für die Therapie ermöglichen würde, dünn, und man muss sich auf Case Reports und kleine Fallserien stützen. Eine weitere Schwierigkeit besteht darin, dass durch die heterogenen Manifestationen unterschiedliche medizinische Fachrichtungen konfrontiert sind und sich dadurch auch unterschiedliche Sichtweisen ergeben.

Histologie

Das histologische Erscheinungsbild ist abhängig vom Zeitpunkt der Biopsie. Im Frühstadium findet sich ein buntes entzündliches Infiltrat mit Proteoglykan-

depletion des Knorpels. Im Verlauf kommt es zu einer zunehmenden Zerstörung des Knorpels mit Entstehung von „Knorpelinseln“ und progredientem Ersatz durch Granulationsgewebe. Im Spätstadium dominiert die Fibrose.

Klinik

Die Klinik kann variieren und sehr heterogen sein. Vermutlich werden abortive Verlaufsformen unzureichend diagnostiziert. Initial können konstitutionelle Symptome isoliert vorkommen. Nachdem Knorpel an zahlreichen Lokalisationen im Körper vorkommen, sind auch die potentiellen Manifestationen mannigfaltig, zum Beispiel an Ohr, Rippenknorpel, Auge, Atemwege, Herz, Aorta bzw. große Gefäße oder auch an den Gelenken. Das äußere Ohr ist der klassische Manifestationsort, tritt aber initial bei nur gut 40 % der Fälle auf (bei ca. 90 % im Verlauf). Differentialdiagnostisch wird häufig anfangs an eine infektiöse Genese gedacht. Hilfreich ist bei der Unterscheidung unter anderem, dass der nicht-knorpelige Anteil des Ohres bei der RPC ausgespart bleibt. Wiederholte Schübe können letztendlich zu einer Zerstörung der Ohrmuschel führen. Problematisch für den Patienten kann eine Innenohrbeteiligung sein, die zu Hypakusis bis Hörverlust, Vertigo und Tinnitus führen kann. Eine Nasenbeteiligung findet sich bei 20 % der Fälle initial, bei 60 % im Verlauf. Als Spätmanifestation kann eine Sattelnase resultieren. Unterschiedliche Manifestationen können im Bereich des Auges auftreten, welches initial bei etwa 1/5 der Patienten betroffen ist.

Bedrohlich kann eine Beteiligung der Atemwege – Larynx, Trachea bzw. Bronchien – werden. Neben akut einsetzender Dyspnoe durch Obstruktion kann eine langfristige Zerstörung des Atemwegs-skelettes zu einer Tracheobronchomalazie inklusive Stenosen führen. Die richtige Diagnosestellung kann sich insbesondere schwierig gestalten, wenn typische Manifestationen (z. B. Ohr) fehlen. Ungünstig kann sich auch eine Herzbeteiligung darstellen. Gehäuft treten dabei Vitien an der Mitralklappen- und/oder Aortenklappen auf, weiters auch seltene Manifestationen wie Pericarditis, Schäden am Reizleitungssystem oder eine koronare Arteriitis. Die kardiale Beteiligung kann dabei auch fortschreiten, wenn die Erkrankung klinisch ruhig imponiert. Chirurgische Eingriffe sind leider mit einem hohen Rezidivrisiko verbunden. Von einer Nierenbeteiligung wurde vor allem in älteren Arbeiten berichtet, ein einheitliches Muster scheint sich hier aber nicht abzuzeichnen. Ein buntes Bild besteht ebenso bei den beschriebenen assoziierten Manifestationen im Bereich des Nervensystems und der Haut.

Diagnostik

Für die Diagnose gibt es keinen spezifischen Test, sondern es wird eine Kombination aus Klinik, Labor, Bildgebung und ggfs. Histologie herangezogen. Unterstützend können z. B. die McAdam's Kriterien bzw. deren Modifikation herangezogen werden. Im Labor können Blutsenkungsgeschwindigkeit und CRP erhöht sein. Eventuell findet sich eine Leukozytose und eine Anämie. Gelegentlich tritt eine

Zur Person



Priv.-Doz. Dr. Herwig Pieringer

Abteilung Interne 2
AKH Linz
Krankenhausstraße 9
4020 Linz
E-Mail: Herwig.Pieringer@akh.linz.at

Eosinophilie auf. ANAs sind in erster Linie aus differentialdiagnostischen Überlegungen hilfreich. Gelegentlich können ANCA – c-ANCA als auch p-ANCA – positiv sein, was eine Abgrenzung zu den ANCA assoziierten Vaskulitiden erschweren kann. Zur Beurteilung einer potentiellen Lungenbeteiligung sind Lungenfunktionstests, CT, ev. auch MR und PET-CT mögliche Verfahren. Prinzipiell ist auch eine Bronchoskopie eine Option. Allerdings ist dabei das deutlich erhöhte Komplikationsrisiko zu bedenken und daher wohl lediglich speziellen Situationen vorbehalten. Zur Beurteilung einer kardialen

Beteiligung stehen EKG (Arrhythmien/Block?), Echocardiographie (Klappen?) sowie MR und TEE zur Verfügung.

Im Wesentlichen empirische Therapie

Die Therapie ist im Wesentlichen empirisch zu verstehen. Viele Daten stammen aus den 1970er und 80er Jahren. Dabei überwiegen Berichte aus Referenzzentren mit daraus resultierenden Selection-Bias. Oft werden Serien über Patienten, die über einige Jahrzehnte eingeschlossen wurden, berichtet. Bei milden Fällen sind

initial NSAR, Dapson oder Steroide als Monotherapie als auch in Kombination angezeigt. Diverse DMARDs, wie Methotrexat, Cyclosporin A, Azathioprin oder Leflunomid, werden bei schwereren Fällen bzw. zum Einsparen des Steroids verwendet, deren Effektivität wurde allerdings nicht systematisch untersucht. Bei sehr schweren Fällen ist Cyclophosphamid eine naheliegende Option. Auch einige Berichte zum Einsatz von Biologika, in erster Linie TNF-Blocker, bei RPC finden sich in der Literatur. Deren Effektivität kann aber insgesamt als durchwachsen gesehen werden. ■

Peter Mandl, Wien

EMEUNET: Die jungen Rheumatologen Europas

Ausbildung zum Rheumatologen in Europa: Lehrplan und Realität

Die Nomenklatur der Facharztausbildung für Rheumatologie in Europa kann verwirrend sein, da dieser Prozess je nach Land unterschiedlich als Residency, Stipendium, Spezialisierung oder postgraduale medizinische Ausbildung bezeichnet wird. Die Definition von Zielen, Struktur und Inhalt medizinischer Fachausbildungsprogramme der einzelnen Länder obliegt ausschließlich deren nationalen Behörden. Es existieren bereits diverse Zusammenschlüsse europäischer Fachärzte als aktive und bedeutende Bewegung [1]. Die Harmonisierung rheumatologischer Facharztausbildungen in Europa stellt eine wichtige Grundvoraussetzung für einen gegenseitigen Austausch und gleiche Behandlungsstandards für Patienten mit rheumatischen Erkrankungen dar. Über die rheumatologische Facharztausbildung in den verschiedenen Ländern Europas ist es allerdings kaum möglich, eine genaue Datenlage zu erheben.

Gemeinsamkeiten und Unterschiede

Eine von der EULAR und von der EMEUNET organisierten Studie hat die Gemeinsamkeiten und Unterschiede der offiziellen Spezialausbildungsprogrammen in Europa analysiert [2]. Einundvierzig der 45 EULAR-Mitgliedsländer bieten eine

Facharztausbildung in Rheumatologie an, während in den übrigen vier Ländern, Rheumatologen im Ausland ausgebildet werden. Die meisten dieser Länder (88 %) haben einen einheitlichen, offiziellen, nationalen Lehrplan mit einer Durchschnittsdauer von 45 ± 19 Monaten, Ausbildungsprogramme können jedoch eine Länge von nur 3 Monaten haben oder bis zu 72 Monate dauern. Die europäische Durchschnittszeit vom Beginn des Medizinstudiums bis zur rheumatologischen Facharztzertifizierung beträgt 140 ± 17 Monate, das ist wesentlich kürzer als die erforderliche Ausbildungszeit in Österreich vor dem 1. Juni 2015 (170 Monate). Ausbildung in Innere Medizin war in allen, außer einem Land verpflichtend, entweder vor oder innerhalb der Ausbildungsprogramme für Rheumatologie,

und hatten eine Durchschnittslänge von 33 ± 19 Monate. Die Länge des neu organisierten Ausbildungsprogrammes in Österreich entspricht dem europäischen Standard.

Kompetenzen

Auf allen Lehrplänen sind die zu erwerbenden Kompetenzen angeführt. Bei den meisten Ländern waren auch Verfahren angeführt wie: Gelenkspunktion, Gelenks- bzw. Weichteilinfiltration, Identifikation von Gichtkristallen im Punktat oder die Durchführung von muskuloskelettalem Ultraschall. Im Hinblick auf die Bewertung dieser Kompetenzen berichteten 6 Länder, dass die Auszubildenden weder klinische noch didaktische Betreuung hatten, in 9 Ländern berichteten die Auszu-

Zur Person



Dr. Peter Mandl M.D., Ph.D.

Klinische Abteilung für Rheumatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-Mail: peter.mandl@meduniwien.ac.at

bildenden, dass es kein Logbuch gibt, um die Ausbildungstätigkeiten zu registrieren. In dreiunddreißig Ländern gibt es eine schriftliche, mündliche und/oder praktische Abschlussprüfung.

Prüfungen

In einem Land ist der Abschluss des EULAR Online-Kurses für die Zertifizierung erforderlich. In zwei Ländern ist keine abschließende Bewertung vor der Zertifizierung in Rheumatologie erforderlich. Eines dieser Länder berichtete, dass Bewertungen regelmäßig durchgeführt werden, während in Österreich die Habilitation nach Abschluss der Ausbildung automatisch – ohne Beurteilung im Rahmen der Ausbildung oder nach dem Training – erfolgt. Nach unserem Wissen ist dies die erste Studie, die die Ausbildung in Rheumatologie in einer solchen Vielzahl von Ländern evaluiert. Ausbildungsprogramme in Rheumatologie werden in den meisten europäischen Ländern angeboten, aber sowohl die Strukturen, die In-

halte und die Voraussetzungen für die Trainingsprogramme sind sehr heterogen.

Gemeinsames Verständnis über Kernkompetenz

Ausbildungsprogramme werden gemäß des nationalen Lehrplans definiert: in einigen Ländern beinhalten diese Ausbildungsprogramme die gesamte Ausbildung, vom Ende des Medizinstudiums bis zur Habilitation, während in anderen Ländern eine vorangegangene Ausbildung (z. B. in Innerer Medizin) erforderlich ist, bevor eine Ausbildung im Fach Rheumatologie begonnen werden kann. Es gibt zwar eine zunehmende Verlagerung hin zu einer kompetenzorientierten Ausbildung, allerdings schlagen sich die signifikanten Unterschiede bezüglich der Länge der Trainingsprogramme (von 3 Monaten bis hin zu 6 Monaten) vermutlich in einem signifikanten Unterschied nieder wie viele Kompetenzen erworben bzw. vertieft wurden. Eine vollständige Gleichschaltung aller nationalen Lehr-

pläne ist vermutlich nicht notwendig. Es wäre allerdings sehr wohl wünschenswert zu einem gemeinsamen Verständnis dessen, was ein Rheumatologe und dessen Kernkompetenzen sein soll, zu gelangen, wie dies in anderen medizinischen Fachrichtungen bereits der Fall ist [3, 4]. ■

LITERATUR

- 1 Gaujoux-Viala C, Knevel R, Mandl P, et al (2012) Who are the young professionals working in the field of rheumatology in Europe and what are their needs? An EMEUNET (EMerging EULAR NETwork) survey. *Ann Rheum Dis* 71:1432-1433.
- 2 Sivera F, Ramiro S, Cikes N, et al (2015) Differences and similarities in rheumatology specialty training programmes across European countries. *Ann Rheum Dis* 74(6):1183-1187.
- 3 Bion J, Barret H; CoBaTrICE Collaboration (2006) Development of core competencies for an international training programme in intensive care medicine. *Intensive Care Med* 32:1371-1383.
- 4 Palsson R, Kellett J, Lindgren S, Merino J, Semple C, Sereni D; EFIM/UEMS Working Group on Competencies in Internal Medicine in Europe (2007) Core competencies of the European internist: A discussion paper. *Eur J Intern Med* 18:104-108.

Michael Schirmer, Innsbruck

Therapie der axialen Spondyloarthritis

Enorme Erweiterung der Therapieoptionen

Das Therapieziel bei axialer Spondyloarthritis (axSpA) ist es, langfristig die Lebensqualität des Patienten durch Symptomkontrolle, Erhalt von Funktion und sozialer Integration zu optimieren und strukturelle Schäden zu verhindern. Dazu ist das Erreichen einer Voll-, zumindest aber einer Teilremission notwendig. Gleichzeitig sind Medikamentennebenwirkungen zu vermeiden.

Erst vor kurzem wurden die Indikationen der meisten TNF-Blocker auf die nicht-radiologische axSpA (nr-axSpA) erweitert. Dies bedeutet für den klinisch tätigen Arzt eine enorme Erweiterung der Therapieoptionen, und können in Zukunft das nicht-radiologische Stadium I (nr-axSpA) und die radiologischen Stadien II-III meist gemeinsam betrachtet werden.

Im Folgenden soll sowohl auf die axSpA erwachsener Patienten als auch die axiale Form der Psoriasisarthritis (axPsA)

als spezielle Form der Spondyloarthritis eingegangen werden.

Hintergrund

Für die Therapie der axSpA stehen im Wesentlichen neben den neueren Treat-to-target (T2T)-Empfehlungen (Smolen JS et al. 2014) noch das Update 2010 der ASAS/

EULAR-Empfehlungen (Braun J et al. 2011) und die EULAR-Empfehlungen für das medikamentöse Management der Psoriasisarthritis (Gossec L et al. 2012) zur Verfügung. Im deutschsprachigen Raum wurde ein hoher Konsens der Rheumatologen mit den ASAS/EULAR-Kriterien bestätigt (Kiltz U et al. 2013). Wenn auch 2011 für das Stadium II-III der axSpA erar-

Zur Person



© Foto Stanger, Innsbruck

ao. Univ.-Prof. Dr. Michael Schirmer

Labor für Molekulare Zellbiologie und Rheumatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin VI
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
E-Mail: michael.schirmer@i-med.ac.at

beitet, sind diese heute weitgehend auch bei nr-axSpA einsetzbar.

Allgemeine Empfehlungen

Die beste therapeutische Versorgung sollte in Absprache zwischen Patient und Rheumatologen erfolgen, als Kombination von nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapien. Wenn erforderlich sollte die Therapieempfehlung für Spondyloarthritis durch ein multidisziplinäres Team unter Leitung des Rheumatologen erfolgen.

Krankheitsmonitoring umfasst Anamnese, klinische Parameter, Labor und Bildgebung entsprechend dem ASAS Core Set und sollte je nach Verlauf und Therapie erfolgen. Validierte Outcome-Parameter wie der BASDAI (= Bath Ankylosing Spondylitis Activity Index) mit Akutphasezeichen oder der ASDAS, mit oder ohne Funktionsassessment mittels BASFI (= Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index) sollten regelmäßig erhoben werden.

Bei Therapieanpassungen sollte neben der Krankheitsaktivität auch auf Comorbiditäten und Fragen der medikamentösen Sicherheit Rücksicht genommen werden.

Nicht-medikamentöse Therapie

Im Vordergrund stehen Patientenschulung und regelmäßige Heilgymnastik zu Hause oder – noch besser – unter physiotherapeutischer Anleitung im Trockenen oder im Wasser, als Einzel- oder Gruppentherapie. Positive Studienergebnisse liegen auch für Stolleneinfahrten in Böckstein/Gastein vor. Patientenvereinigungen und Selbsthilfegruppen können hilfreich sein.

1. Wahl: Nicht-steroidale Antirheumatika

Entsprechend den ASAS/EULAR-Empfehlungen sind nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) inklusive der Coxibe die Therapie der ersten Wahl bei Schmerzen und Steifigkeit. Bei anhaltend aktiver, symptomatischer Therapie wird eine Dauergabe – wenn keine TNF-Blocker eingesetzt werden (können) – zu bevorzugen sein. Kardiovaskuläre, gastrointestinale und renale Risiken sind bei der Verschreibung von NSAR zu berücksichtigen. Die maximal empfohlene bzw. tolerierte Dosis sollte bei zumindest 2 NSARs über 4 Wochen angestrebt werden, bevor weitere Therapieoptionen in Betracht kommen.

2. Wahl: TNF-Blocker

Die Autoren der ASAS/EULAR-Empfehlungen wiesen bereits 2010 darauf hin, dass „kontrollierte Studien zur nr-axSpA zeigen, dass TNF-Blocker in der frühen axSpA zumindest ebenso wie bei Morbus Bechterew wirksam sind, wahrscheinlich sogar noch besser“ (Braun J et al. 2011). Damals hat auch die ASAS ihre Empfehlungen zur Anwendung von TNF-Blockern bei axSpA neu formuliert, und nicht nur die Patienten mit axSpA Stadium II-III, sondern auch jene mit nr-axSpA eingeschlossen (van der Heijde D et al. 2011).

ASAS empfiehlt als Voraussetzung für den Einsatz von TNF-Blockern eine aktive Erkrankung seit mehr als 4 Wochen und einen BASDAI größer oder gleich 4 (0-10) in Kombination mit einer positiven Expertenmeinung. Zudem sollten die Patienten zumindest auf zwei NSARs nicht ausreichend angesprochen haben (Ausnahme bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit von NSAR).

Entsprechend den EU-weiten Zulassungen können heute fast alle TNF-Blocker auch in der akuten Phase der nr-axSpA bei erhöhten Entzündungsparametern und/oder positiven Entzündungszeichen in der Magnetresonanztomographie eingesetzt werden. Als erstes zeigten Haibel H et al. 2008 einen Effekt von Adalimumab bei Patienten mit nr-axSpA, dann 2013 Sieper J et al. (ABILITY I). 2014 folgte die RAPID-axSpA-Studie mit Daten zum direkten Wirkvergleich von Certolizumab zwischen nr-axSpA- und Stadium II-III axSpA-Patienten (Landewé R et al. 2014). Ein Ansprechen bestätigte sich auch für Etanercept (Dougados M et al. 2014), obwohl das TNFR-Fusionsprotein bei der Therapie der entzündlichen Darmbeteiligung und der Uveitis gar nicht oder nur gering wirksam ist.

Eine Evaluierung des Ansprechens auf TNF-Blocker sollte zumindest nach 12 Wochen erfolgen. Unter Therapie der nr-axSpA mit TNF-Blockern ist mit einer Odds Ratio von 3,6 (2,5–5,3) ein Ansprechen zu erwarten (Callhoff J et al. 2014). Nach 12 bis 16 Wochen ist laut Studienergebnissen mit einem ASAS40 Ansprechen bei 36 bis 55 % der Patienten zu rechnen. Nur bei Patienten mit Verbesserung des absoluten BASDAI-Wertes um > 2 oder > 50 % wird eine Fortsetzung der bestehenden Therapie als sinnvoll erachtet. Bei Nichtansprechen, vor allem aber auch bei Wirkungsverlust eines TNF-Blockers, ist der Wechsel auf einen zweiten TNF-Blocker zu erwägen.

Andere DMARDs in Kombination zu den TNF-Blockern sind bei der axSpA nicht erforderlich.

Neuerungen zur axialen Psoriasisarthritis?

Seit kurzem stehen für die Therapie der Patienten mit Psoriasisarthritis auch das Biologikum Ustekinumab zur Hemmung der Interleukine 12 und 23 und der orale Hemmer der Phosphodiesterase 4, Apremilast, zur Verfügung und sind erste Subanalysen für die Therapie der axPsA vielversprechend. Eine endgültige Beurteilung der Wirksamkeit bei axPsA ist jedoch noch verfrüht.

Weitere allgemeine Empfehlungen

Wenn sich der Krankheitsverlauf überraschend ändert, sollten auch nicht-entzündliche Faktoren wie Wirbelkörperfrakturen als Ursache der Veränderungen in Betracht gezogen werden.

Zur Therapie der axSpA gibt es keine Evidenz für den wirksamen Einsatz von systemischen Corticosteroiden oder DMARDs (Sulfasalazin, Methotrexat).

Beim Einsatz von Biologika sollten auf jeden Fall auch das Infektionsrisiko und das Tumorrisiko abgewogen werden. Lebendimpfungen gelten bei Patienten unter Biologikatherapie als kontraindiziert.

Bei Restschmerzen können Analgetika wie Paracetamol und Opiate eingesetzt werden, wenn die reguläre Medikation zu schwach, kontraindiziert oder unverträglich ist.

Operative Ansätze kommen nur bei Patienten nach Frakturen oder mit starken Deformierungen in Betracht.

Zusammenfassung

Neben den nicht-medikamentösen Therapieoptionen sind NSARs die primäre Therapieoption bei axSpA. Als 2. Option bei anhaltender Krankheitsaktivität in Kombination mit positiver Expertenmeinung können TNF-Blocker eingesetzt werden. Für die axPsA stehen seit kurzem auch Ustekinumab und Apremilast als neue Optionen zur Verfügung. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

Psoriasis Arthritis

Neue Entwicklungen in der Therapie am Beispiel der PDE4 Hemmung

Phosphodiesterasen (PDE) sind ubiquitär vorkommende Enzyme, die Phosphodies-ter-Bindungen spalten und die zyklischen Nukleotide cAMP (cyclisches Adenosin-monophosphat) und cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) zu AMP und GMP umwandeln. Es gibt elf verschiedene PDE-Isoenzyme, die sich in Organen und Geweben unterschiedlich verteilen und eine unterschiedliche Substrat-Spezifität aufweisen. Die elf Phosphodiesterasen werden durchnummeriert und abgekürzt mit PDE1 bis PDE11.

cAMP und cGMP wirken in der intrazellulären Signalübertragung und regulieren physiologische Vorgänge wie Zellproliferation, Zelldifferenzierung, Apoptose, Entzündung und metabolische Prozesse [3]. Die intrazelluläre Konzentration der zyklischen Nukleotide wird unter anderem durch Phosphodiesterasen gesteuert. Einige Phosphodiesterasen hydrolysieren sowohl cAMP als auch cGMP (PDE1, PDE2, PDE3, PDE10, PDE11), einige nur cAMP (PDE4, PDE7, PDE8) und einige nur cGMP (PDE5, PDE6, PDE9). Die meisten Zellen des Körpers enthalten mehrere PDE-Isoformen.

Ein Anstieg der intrazellulären cAMP-Konzentration hemmt die Zytokinproduktion und beeinflusst die Entzündungskaskade. PDE4 ist eine der wesentlichen cAMP-selektiven Phosphodiesterasen. Sie liegt in Epithelzellen, dendritischen Zellen, T-Zellen, Monozyten, Makrophagen und Keratinozyten vor. Eine Blockade der PDE4 resultiert zu einem Anstieg von intrazellulärem cAMP und führt in der Zytokinfreisetzung zu einer Blockade von proinflammatorischen Zytokinen und

Erhöhung antiinflammatorischer Zytokine. In vitro Experimente mit polymorphkernigen neutrophilen und mononukleären Zellen des peripheren Blutes bestätigen den Einfluss einer PDE4 Hemmung auf die Zytokin- und Chemokinfreisetzung und zeigen auch eine Reduktion der Bildung von TNF- α , IL-17 und IL-23. Diesen Zytokinen im Besonderen wird bei der Pathogenese der Psoriasis und Psoriasisarthritis eine zentrale Rolle zugeordnet.

Apremilast

Apremilast ist ein kleines, chemisch synthetisiertes Molekül mit einem relativen Molekulargewicht von 460 (Abb. 1), das selektiv die katalytische Region von PDE4 blockiert (Abb. 2) und damit störend in die Entzündungsreaktion eingreift.

Apremilast ist zugelassen zur Behandlung der Psoriasis und der Psoriasisarthritis. Der spezifische Wirkmechanismus, durch den Apremilast seine therapeutische Wirkung bei Patienten mit Psoriasis und Psoriasisarthritis entfaltet, ist nicht im Detail bekannt, die therapeutischen Erfolge sind aber durch Studien gut belegt.

Die Wirksamkeit bei Psoriasis wurde nachgewiesen in 2 Studien, die multizentrisch, randomisiert, doppelblind und plazebokontrolliert an insgesamt 1257 Patienten mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis durchgeführt wurden. Nach 16 Wochen erreichten 33 % und 29 % der Patienten einen PASI75 (Psoriasis Area Severity Index mit mindestens 75 % Linderung der Symptome) im Vergleich zu 5 % und 6 % der Patienten in der Plazebo-

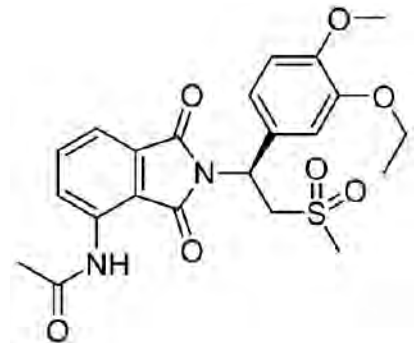


Abb. 1: Strukturformel von Apremilast (Formel: $C_{22}H_{24}N_2O_7S$, relatives Molekulargewicht 460; nach [2])

Sicherheit und Wirksamkeit von Apremilast bei Psoriasisarthritis wurde in 3 Studien mit ähnlichem Studienprotokoll bei insgesamt 1493 Patienten gezeigt. In Woche 16 wurden bei Patienten mit Psoriasisarthritis ACR20 Responsraten von 38 %, 32 % und 41 % erreicht, was im Vergleich zur Plazebogruppe in allen 3 Studien signifikant besser war. Nach 52 Wochen Therapie mit Apremilast 30 mg zweimal täglich erreichten 55 %, 25 % und 14 % der Patienten eine ACR20, ACR50 und ACR70 Ansprechrate [1, 6]. Der Großteil der Patienten berichtete über eine Besserung der Gelenkfunktion und Zunahme der Lebensqualität, was unter anderem auch in einer signifikanten Besserung im HAQ-Score belegt werden konnte. Ein Therapie-nutzen wurde sowohl bei jenen Patienten beobachtet, die Apremilast als Monotherapie anwendeten, als auch bei denen, die eine Kombinationstherapie mit einem anderen Basistherapeutikum erhielten.

Aus Blutproben von Studienpatienten wurden 47 Plasmaproteine gemessen, von denen vermutet wird, dass sie mit systemischen Entzündungsreaktionen in Zusammenhang stehen.

Unter Therapie mit Apremilast kommt es zu einem Abfall in den Plasmakonzentrationen von IL-8, TNF- α , IL-6, MIP-1 β , MCP-1, Ferritin und einem Anstieg von IL-10 und IL-8, TNF- α , IL-6, MIP-1 β Rezeptor Antagonist. Zum Teil korrelierten die Laborwerte mit den klinischen Daten. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang bestand zwischen ACR20 Ansprechrate und Änderung in der TNF- α Konzentration [4].

Zur Person



Ao. Univ.-Prof. Dr. Manfred Herold
Universitätsklinik für Innere Medizin IV
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
E-Mail: manfred.herold@i-med.ac.at
manfred.herold@uki.at

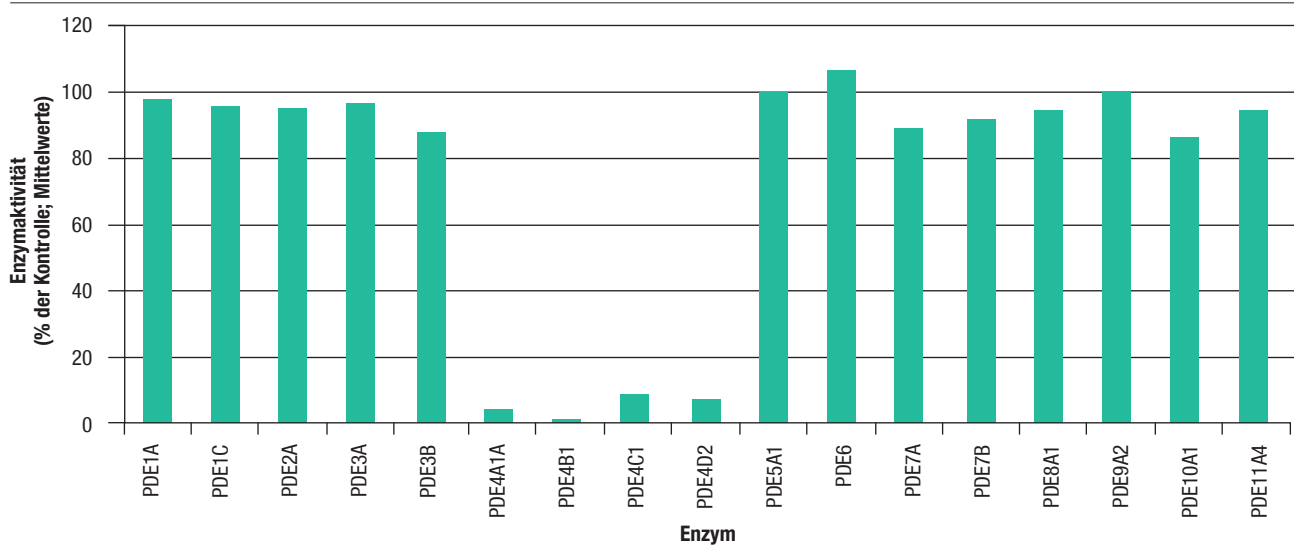


Abb. 2: Phosphodiesterase (PDE) Aktivitäten in vitro in Gegenwart von Apremilast 10 mM (modifiziert nach [5])

Apremilast zeigt gute Verträglichkeit. Im Zulassungstext der europäischen Arzneimittelbehörde EMA (European Medicines Agency) wird auch darauf hingewiesen, dass Laborkontrollen weder vor Therapiebeginn noch unter laufender Therapie mit Apremilast erforderlich sind.

Fazit

Apremilast ist das erste oral einzunehmende und gezielt intrazellulär wirkende Arzneimittel zur Behandlung der Psoriasis und Psoriasisarthritis mit nachgewiesener Wirkung und guter Verträglichkeit. Psoriasis und Psoriasisarthritis sind chronische, häufig schwer verlaufende und oft nicht

ausreichen behandelbare, die Lebensqualität der Betroffenen stark einschränkende Erkrankungen. Konventionelle Basistherapeutika ebenso wie die bisher zur Verfügung stehenden Biologika zeigen nicht bei allen Patienten die gewünschte Wirkung oder Verträglichkeit. Durch Apremilast wird das therapeutische Spektrum erfreulich erweitert.

LITERATUR

1 Kavanaugh A, Mease PJ, Gomez-Reino JJ, et al (2015) Longterm (52-week) results of a phase III randomized, controlled trial of apremilast in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 42:479-488.

2 Man HW, Schafer P, Wong LM, et al (2009) Discovery of (S)-N-[2-[(3-ethoxy-4-methoxyphenyl)-2-methanesulfonyl]ethyl]-1,3-dioxo-2,3-dihydro-1H-isoindol-4-yl] acetamide (apremilast), a potent and orally active phosphodiesterase 4 and tumor necrosis factor- α inhibitor. *J Med Chem* 52:1522-1524.

3 Maurice DH, Ke H, Ahmad F, et al (2014) Advances in targeting cyclic nucleotide phosphodiesterases. *Nat Rev Drug Discov* 13:290-314.

4 Schafer PH, Chen P, Fang L, et al (2015) The pharmacodynamic impact of apremilast, an oral phosphodiesterase 4 inhibitor, on circulating levels of inflammatory biomarkers in patients with psoriatic arthritis: substudy results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial (PALACE 1). *J Immunol Res* 2015:906349. doi: 10.1155/2015/906349

5 Schafer PH, Parton A, Capone L, et al (2014) Apremilast is a selective PDE4 inhibitor with regulatory effects on innate immunity. *Cell Signal* 26:2016-2029.

6 Schett G (2015) Apremilast in psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 33 (Suppl.93):S98-S100.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS: **RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze**

Als IL-6R-Antagonist moduliert RoACTEMRA® die Aktivierung von T- und B-Lymphozyten. Gleichzeitig werden Monozyten, dendritische Zellen und neutrophile Granulozyten inhibiert. Damit deckt sich das Wirkspektrum von MTX teilweise mit jenem von RoACTEMRA®. 4 Wenn auf eine Kombinationstherapie verzichtet werden muss, bietet sich daher eine Monotherapie mit RoACTEMRA® an. 5. 4) Witte T et al. *Z Rheumatol*. 2013 Apr;72(3):279-86. 5) Smolen JS et al. *Ann Rheum Dis*. 2013 Oct 25. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Jeder ml des Konzentrats enthält 20 mg Tocilizumab*. Jede Durchstechflasche enthält 80 mg Tocilizumab* in 4 ml (20 mg/ml). Jede Durchstechflasche enthält 200 mg Tocilizumab* in 10 ml (20 mg/ml). Jede Durchstechflasche enthält 400 mg Tocilizumab* in 20 ml (20 mg/ml). *humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper gegen den humanen Interleukin-6 (IL-6)-Rezeptor produziert mit rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede 80 mg Durchstechflasche enthält 0,10 mmol (2,21 mg) Natrium. Jede 200 mg Durchstechflasche enthält 0,20 mmol (4,43 mg) Natrium. Jede 400 mg Durchstechflasche enthält 0,39 mmol (8,85 mg) Natrium. RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: Jede Fertigspritze enthält 162 mg Tocilizumab in 0,9 ml. Tocilizumab ist ein rekombinanter, humanisierter, antihumaner monoklonaler Antikörper der Immunglobulin-Subklasse G1 (IgG1), der gegen lösliche und membrangebundene Interleukin-6-Rezeptoren gerichtet ist. **Anwendungsgebiete:** RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: RoActemra® ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), indiziert für – die Behandlung der schweren, aktiven und progressiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei Erwachsenen, die zuvor nicht mit Methotrexat behandelt worden sind. – die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. RoActemra vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. RoActemra ist zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit aktiver systemischer juveniler idiopathischer Arthritis (SJIA) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit nicht steroidal Antiphlogistika (NSAs) und systemischen Corticosteroiden angesprochen haben. RoActemra kann (falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint) als Monotherapie oder in Kombination mit Methotrexat verabreicht werden. RoActemra® ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) zur Behandlung von Patienten im Alter von 2 Jahren und älter mit polyartikulärer juveniler idiopathischer Arthritis (pJIA; Rheumafaktor-positiv oder negativ und erweiterte Oligoarthritis) angezeigt, die nur unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit MTX angesprochen haben. RoActemra kann als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: RoActemra® ist, in Kombination mit Methotrexat (MTX), für die Behandlung erwachsener Patienten mit mäßiger bis schwerer aktiver rheumatoider Arthritis (RA) angezeigt, die unzureichend auf eine vorangegangene Behandlung mit einem oder mehreren krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) oder Tumornekrosefaktor (TNF)-Inhibitoren angesprochen oder diese nicht vertragen haben. RoActemra kann bei diesen Patienten als Monotherapie verabreicht werden, falls eine Methotrexat-Unverträglichkeit vorliegt oder eine Fortsetzung der Therapie mit Methotrexat unangemessen erscheint. RoActemra vermindert in Kombination mit Methotrexat das Fortschreiten der radiologisch nachweisbaren strukturellen Gelenkschädigungen und verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit. **Gegenanzeigen:** – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. – Aktive, schwere Infektionen (siehe veröffentlichte Fachinformation Abschnitt 4.4, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). **Liste der sonstigen Bestandteile:** RoActemra® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Sucrose, Polysorbat 80, Dinatriumhydrogenphosphat 12 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. RoActemra® 162 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze: L-Histidin, L-Histidinmonohydrochlorid-Monohydrat, L-Arginin, L-Argininhydrochlorid, L-Methionin, Polysorbat 80, Wasser für Injektionszwecke. **Inhaber der Zulassung:** Roche Registration Limited, 6 Falcon Way, Shire Park, Welwyn Garden City, AL7 1TW, Vereinigtes Königreich. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Interleukin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AC07. **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen sowie Informationen zu Schwangerschaft und Stillzeit und zu Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.** April 2015

Osteoporosetherapie

Wie lange, wann wechseln, was danach?

Eine Basisprophylaxe mit ausgewogener Ernährung und sportlicher Betätigung, sowie eine Substitution mit Calcium und Vitamin D3, stellt eine lebenslange Therapieempfehlung bei Patienten mit Osteopenie und Osteoporose dar. Eine Reevaluierung des Frakturrisikos muss individuell gestaltet werden, sollte jedoch durchschnittlich alle 2 bis 3 Jahre erfolgen. Ergibt sich die Indikation für die nächste Therapiestufe, im Sinne einer antiresorptiven Therapie mit oralen oder parenteralen Bisphosphonaten, Denosumab oder Selektiven Östrogenrezeptor-modulatoren (SERM), kann diese Therapie bei guter Verträglichkeit unverändert für weitere 2 bis 3 Jahren fortgeführt werden. Spätestens nach 5 Jahren durchgehender antiresorptiver Dauertherapie sollte jedoch eine Reevaluierung stattfinden. Um ein Ansprechen der Therapie zu beurteilen, stellt die Knochendichtemessung mittels DXA nicht immer ein hilfreiches Tool dar, da insbesondere unter Bisphosphonattherapie ein lediglich geringer Anstieg der Knochendichte nicht mit einem steigenden Frakturrisiko assoziiert ist.

Die serologische Bestimmung von Knochenabbauparametern, wie zum Beispiel den β -crosslaps, stellt ein weiteres Puzzleteil zur Beurteilung des Therapieansprechens dar. Da insbesondere Bisphosphonate auch noch nach Absetzen der Therapie über Jahre im Knochen verweilen, kann ein protrahierter therapeutischer Effekt bei anhaltend supprimierten Knochenabbauparametern monitoriert werden.

Die Beurteilung vorliegender Risikofaktoren fließt zudem in die Entscheidung über die Dauer der Therapie mit ein. So kann ein Wegfall von Risikofaktoren (z. B. Beendigung einer Kortikosteroid- oder Aromatasehemmertherapie) ebenso wie über die Therapiedauer hinzukommende Risikofaktoren die Therapieentscheidung mit beeinflussen.

Unter Langzeitbehandlung mit antiresorptiven Therapeutika wurde in den letzten Jahren wiederholt vom Auftreten atypischer Femurfrakturen berichtet. Ursächlich wird ein vermindertes Kno-

chenumbau- und damit Reparaturvermögen des Knochens angenommen, wobei insgesamt das Auftreten dieser Frakturen als sehr selten einzuschätzen ist.

Eine Empfehlung zur optimalen Therapiedauer oder Therapiepause gibt es derzeit nicht, jedoch haben Langzeitstudien gezeigt, dass das Frakturrisiko bei Patienten mit Therapiepause nicht höher als bei Weitertherapie liegt.

Wann sollte ein Therapiewechsel vorgenommen werden?

Ein Therapieversagen stellt eine Indikation für einen Therapiewechsel dar. Die Ursachen dafür können unterschiedlicher Natur sein. Neben schlechter Verträglichkeit und Resorptionsstörungen stellt auch eine mangelnde Therapieadhärenz ein Problem dar. Hier kann entsprechend ein Umstieg von oralen auf parenterale Therapeutika erforderlich sein. Ebenso stellt das Hinzukommen einer Kontraindikation in Bezug auf die laufende Therapie z. B. Verschlechterung der Nierenfunktion oder kardiovaskuläre Risikofaktoren eine Indikation für einen Therapiewechsel dar. Ein deutlicher Abfall der DXA Knochendichte um 25 % unter Therapie mit Bisphosphonaten, Denosumab, Raloxifen oder Strontium ranelat stellt, ebenso wie das Auftreten von Frakturen nach inadäquatem Trauma innerhalb von 3 Jahren unter Therapie, eine Indikation zur Therapieeskalation und Einleitung einer osteoinduktiven Therapie mit Teriparatid dar. Sofern kein Therapieversagen vorliegt, be-

steht auch kein Nutzen hinsichtlich eines Therapiewechsels und die Therapie sollte unverändert bis zur Reevaluierung fortgeführt werden.

Was kommt danach?

Der Verlauf einer Osteoporosetherapie orientiert sich neben Risikofaktoren auch an den Zeitpunkt der Diagnosestellung. Das Alter des Patienten stellt einen entscheidenden weiteren Risikofaktor dar, ebenso wie assoziierte Risikofaktoren wie z. B. eine erhöhte Sturzinzidenz oder Immobilität. Können unter der laufenden Behandlung Risikofaktoren reduziert werden, zeigt sich ein gutes Ansprechen auf die Therapie und treten keine Frakturen auf, kann eine Therapiepause von zumindest einem Jahr erwogen werden. Im Gegensatz dazu stehen Patienten mit Hochrisikoprofil und fortgeschrittenem Alter, wo sich die Nutzen-Risiko-Abwägung anders gestaltet. Junge Patienten mit juveniler idiopathischer Osteoporose sollten primär an ein spezialisiertes Zentrum zur Therapieevaluierung überwiesen werden.

Besteht die Indikation nach einer antiresorptiven Therapie von 5 Jahren eine Therapie fortzuführen, kann einerseits erwogen werden, auf eine antiresorptive Therapie mit kürzerer Halbwertszeit umzusteigen wie z. B. Denosumab, oder eine Therapie mit Strontium ranelat anzuschließen, wobei hier speziell auf das kardiovaskuläre Risikoprofil geachtet werden muss. Nach einer knochenanabolen Therapie mit Teriparatid über 24 Monate ist eine direkt anschließende antiresorptive

Zur Person



© Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern

Dr. Judith Haschka

II. Medizinische Abteilung
Krankenhaus Barmherzige Schwestern
Stumpergasse 13
1060 Wien
E-Mail: judith.haschka@bhs.at

Therapie essentiell, da dies für eine adäquate Mineralisierung und Konsolidierung der neu gebildeten Knochenmasse erforderlich ist.

Zusammenfassend kann anhand der neuen Therapieleitlinien weiterhin keine klare Empfehlung hinsichtlich der optimalen Therapiedauer gegeben werden, jedoch stellt eine Therapiepause in Abwägung von Nutzen und Risiko eine gute Möglichkeit dar. Das Einbeziehen von Risikofaktoren in die Entscheidung über Therapiebeginn, Therapieunterbrechung und Therapiefortführung ist essentiell. Somit ist eine individuelle Therapiegestaltung jedes einzelnen Patienten zu favorisieren. ■

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Symposium im Rahmen der Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation

Wann: Samstag, 28. November 2015 11:45 – 12:45 Uhr

Wo: Vortragssaal

Thema:

Psoriasis Arthritis – Was gibt es Neues?
Moderation: M. Herold (Innsbruck)

Referenten:

Update aus der Literatur
(R. Lunzer, Graz)

Neue Entwicklung in der Therapie am Beispiel der PDE4 Hemmung
(M. Herold, Innsbruck)



Margit Bruckner, St. Pölten

PatientInnenschulung, Verabreichung und Dokumentation von Biologikatherapien

„Aufklärungs- und Dokumentationsbogen“

Jahrelange Erfahrung in der PatientInnenberatung hat dem schulenden Fachpersonal gezeigt, dass das Informationsmaterial der verschiedenen Firmen sehr hilfreich, informativ und ausführlich ist, jedoch gerade nach der Diagnosestellung, Therapieplanung und besonders im Zuge eines subkutanen Biologikabeginns den Großteil der PatientInnen im ersten Moment überfordert. Die wichtigsten Basisinformationen, die der Erkrankte

während der Beratung bzw. Einschulung zur Selbstapplikation erhält, gehen deshalb oftmals aufgrund der Fülle der Unterlagen und Informationen verloren.

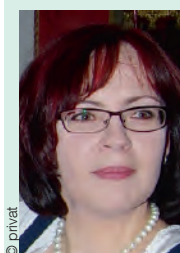
2012 haben aus diesem Grund österreichische „Rheumaschwester“ (welche die Ausbildung zur zertifizierten rheumatologischen Fachassistentin in Deutschland absolvierten) in Zusammenarbeit mit PhDr. Ferdinand Stürgh, MSc, MAS einen „Aufklärungs- und Dokumentationsbogen“

zur Einschulung von PatientInnen auf subkutane Biologikatherapie erarbeitet.

Strukturierte Aufklärung und Dokumentation

Ziel war und ist mit dem „Aufklärungs- und Dokumentationsbogen“ eine PatientInnenberatung/-schulung durchführen zu können, welche einheitlich erfolgen kann und die zur Selbstapplikation wichtigsten Punkte für den Einzuschulenden und auch den Schulenden klar strukturiert darstellt. In der Folge kann der „Aufklärungs- und Dokumentationsbogen“ auch als Dokumentation abgelegt werden, und es ist somit für das Fachpersonal keine zusätzliche Niederschrift mehr erforderlich. Weiters soll er der schulenden Person als Leitfaden bzw. Checkliste dienen, um während des PatientInnengesprächs keine wichtigen Punkte zu übersehen und um gegebenenfalls überprüfen zu können, welche Punkte schon besprochen

Zur Person



Margit Bruckner, DGKS

Ordination Dr. Martin Reither

Wiener Straße 12/3/2

3100 St. Pölten

E-Mail: margitbruckner@gmail.com

wurden oder noch ausständig sind. Der „Aufklärungs- und Dokumentationsbogen“ wird nach durchgeführter Schulung (sofern keine Fragen mehr bestehen) von beiden Seiten unterzeichnet, und es wird damit die durchgeführte Aufklärung/Einschulung bestätigt.

Das „Grundgerüst“ wurde so aufgebaut, dass es für jedes Präparat bzw. jede Institution nach Rücksprache mit dem jeweils behandelnden Rheumatologen adaptiert werden kann. Im Idealfall sollte der Bogen nicht mehr als eine DIN A4 Seite (Vorder- und Rückseite) umfassen, um somit auch die Dokumentation/Ablage, sei es in Form von Einscannen und Abspeichern oder Kopieren, zu erleichtern.

Unterstützender Leitfaden

Dieser Leitfaden soll und darf keinesfalls das ärztliche Aufklärungsgespräch ersetzen. Er soll sich jedoch als selbstverständliche Unterstützung und Dokumentation für das schulende Fachpersonal etablieren.

Erfreulicherweise hat mittlerweile die Firma Bristol-Myers Squibb aufgrund dieser Anregungen bereits einen derartigen Leitfaden für die Patientenberatung & -schulung für ihr Präparat herausgebracht, welcher österreichweit dem schulenden Personal zur Verfügung steht. Es wäre sehr hilfreich und von Vorteil, wenn auch weitere Firmen für ihre Präparate diesem Beispiel folgen würden!

Welche Punkte umfasst der Leitfaden, die mit dem/der Patienten/in besprochen bzw. praktisch durchgeführt werden?

1. Name des/der Patienten/in und Name der Schulungsperson
2. Patient/in ist in Begleitung ja/nein und wenn ja von wem?
3. Handelt es sich um eine Ersteinschulung oder um eine Folgeeinschulung? (wenn Folgeeinschulung, womit erfolgte die Vortherapie?)
4. Information über Verschreibung, Transport, Lagerung und Umgang mit dem Präparat
5. Wurde das „Starterpaket“ bzw. Informationsmaterial der jeweiligen Firma im Zuge der Einschulung dem/der Patienten/in ausgehändigt?
6. Wurde das bewilligte Rezept bereits mitgegeben (bundesländerabhängig)?
7. Erfolgt die Einschulung mit Fertigspritze oder Pen (je nach Präparat)?
8. Verabreichungshinweis (dieser wichtige Punkt umfasst die praktische Schulung). Der komplette Ablauf bis zur Selbstapplikation beinhaltet Informationen über den Zeitpunkt, wann das Präparat aus dem Kühlschrank zu nehmen ist, die Kontrolle und dem Umgang mit dem Pen oder der Fertigspritze. Hinweis auch besonders auf die Hygiene. Welche Einstichstellen geeignet sind bzw. für den Einzuschulenden in Frage kommen. „Trockentraining“ mit Schulungspen oder -spritze (ohne Nadel), um dem/der Patienten/in das richtige Gefühl dafür zu vermitteln. In der Folge Desinfektion der Einstichstelle und im Idealfall Selbstapplikation des Präparates durch den/die Patienten/in unter Aufsicht des Fachpersonals und die richtige Entsorgung von Fertigspritze oder Pen.
9. Wenn die Selbstapplikation durch den Patienten nicht erfolgte, warum?
10. Verabreichungsintervall mit Angabe des Folgedatums zur Verabreichung der nächsten Dosis
11. Information über Therapieerwartung und Wirkeintritt, um die Patientencompliance zu optimieren
12. Information über notwendige Laborkontrollen und ob diese in der Facharztpraxis/Ambulanz oder beim Hausarzt durchgeführt werden
13. Nächster geplante Kontrolltermin mit konkreter Datumsangabe
14. Impfinformation
15. Information über das Verhalten bei Infektionen, allergischen Reaktionen, geplanten Operationen oder Schwangerschaft
16. Schulungsdatum und Unterschrift von Schulungsperson und Patienten/in
17. Die mit einem Häkchen versehenen Punkte wurden zu Einschulungszwecken mit dem/der Patienten/in besprochen und/oder durchgeführt.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: Immunoprin 50 mg – Filmtabletten, Immunoprin 75 mg Filmtabletten, Immunoprin 100 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Immunoprin 50 mg – Filmtabletten: Jede Filmtablette enthält 50 mg Azathioprin. Immunoprin 75 mg Filmtabletten und Immunoprin 100 mg Filmtabletten: Jede Tablette enthält 75 mg oder 100 mg Azathioprin. Dieses Arzneimittel enthält 54,15 mg Lactose je Immunoprin 75 mg Filmtablette. Dieses Arzneimittel enthält 72,20 mg Lactose je Immunoprin 100 mg Filmtablette.

Wirkstoffgruppe: Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunsuppressive Wirkstoffe; ATC-Code L04AX01 **Anwendungsgebiete:** Immunoprin ist angezeigt im Rahmen von immunsuppressiven Regimen als Zusatz zu anderen immunsuppressiven Wirkstoffen, die den Hauptpfeiler der Behandlung bilden (Basisimmunsuppression). Immunoprin ist angezeigt in Kombination mit anderen Immunsuppressiva zur Vorbeugung einer Transplantatabstoßung bei Patienten nach allogener Transplantation von Niere, Leber, Herz, Lunge oder Pankreas. Immunoprin wird, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Kortikosteroiden und/oder anderen Arzneimitteln und Behandlungsverfahren, in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten angewendet, die Steroide nicht vertragen oder von Steroiden abhängig sind und bei denen trotz Behandlung mit hochdosierten Steroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann: – schwere aktive rheumatoide Arthritis, die mit weniger toxischen Wirkstoffen nicht unter Kontrolle gehalten werden kann (disease modifying antirheumatic drugs; (DMARD) – schwere oder mittelschwere entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) – systemischer Lupus erythematoses – Dermatomyositis und Polymyositis – autoimmune chronische aktive Hepatitis – Polyarteriitis nodosa – autoimmune hämolytische Anämie – chronische refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura zusätzlich bei Immunoprin 75 mg Filmtabletten und Immunoprin 100 mg Filmtabletten: Immunoprin wird als immunsuppressiver Antimetabolit entweder als Monotherapie oder, häufiger, in Kombination mit anderen Wirkstoffen (gewöhnlich Kortikosteroiden) und/oder Behandlungsverfahren, die die Immunreaktion beeinflussen, angewendet. Es kann Wochen oder Monate dauern, bis eine therapeutische Wirkung erkennbar ist, und kann einen steroidsparenden Effekt beinhalten, wodurch die mit hoher Dosierung und Langzeit-Anwendung von Kortikosteroiden verbundene Toxizität vermindert wird.

Gegenanzeigen: – Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Azathioprin, 6-Mercaptopurin (Metabolit von Azathioprin) oder einen der sonstigen Bestandteile – Schwere Infektionen – Stark beeinträchtigte Leber- oder Knochenmarkfunktion – Pankreatitis – Jede Art von Lebendimpfstoff, insbesondere BCG, Pocken, Gelbfieber – Stillzeit zusätzlich bei Immunoprin 75 mg Filmtabletten und Immunoprin 100 mg Filmtabletten: – Schwangerschaft, es sei denn, der Nutzen überwiegt die Risiken **Liste der sonstigen Bestandteile:** Immunoprin 75 mg Filmtabletten und Immunoprin 100 mg Filmtabletten: **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose (E460), Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K25 (E1201), Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (E572), hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei. **Filmüberzug:** Poly(vinylalkohol), Talkum (E553b), Macrogol 3350, Polysorbat 80 (E433), gereinigtes Wasser. Immunoprin 50 mg – Filmtabletten: **Tablettenkern:** Mikrokristalline Cellulose, Mannitol, Maisstärke, Povidon K 25, Croscarmellose-Natrium, Natriumtaearylumfumarat. **Filmüberzug:** Hypromellose, Macrogol 400 **Inhaber der Zulassung:** Ebewe Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG, 4866 Unterach **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Stand der Information:** Immunoprin 75 mg Filmtabletten und Immunoprin 100 mg Filmtabletten: November 2010. Immunoprin 50 mg – Filmtabletten: Februar 2014. **Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder sonstigen Wechselwirkungen, Nebenwirkungen und Gewöhnungseffekten sowie Angaben zu Schwangerschaft und Stillzeit sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

FACHKURZINFORMATIONEN DES ARZNEIMITTEL: **Remsima 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt Nebenwirkungen. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Eine Durchstechflasche enthält 100 mg Infliximab*. Nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Infliximab (* Infliximab ist ein chimärer, human-muriner monoklonaler IgG1-Antikörper, der mittels rekombinanter DNA-Technologie in murinen Hybridomzellen hergestellt wird.). Vollständige Auflistung siehe Liste der sonstigen Bestandteile. **Anwendungsgebiete:** Rheumatoide Arthritis: Remsima ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei • erwachsenen Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Antirheumatika (DMARDs), einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. • Methotrexat-naïve, erwachsene Patienten oder erwachsene Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung. Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen (siehe Abschnitt Pharmakodynamische Eigenschaften). **Morbus Crohn bei Erwachsenen:** Remsima ist indiziert zur: • Behandlung eines mäßig- bis schwergradig aktiven Morbus Crohn bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einem Kortikosteroid und/oder einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. • Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei erwachsenen Patienten, die trotz eines vollständigen und adäquaten Therapiezyklus mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben. **Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen:** Remsima ist indiziert zur Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die nicht auf eine konventionelle Therapie einschließlich einem Kortikosteroid, einem Immunmodulator und einer primären Ernährungstherapie angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikationen für solche Therapien haben. Infliximab wurde nur in Kombination mit einer konventionellen immunsuppressiven Therapie untersucht. **Colitis ulcerosa:** Remsima ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-Mercaptopurin (6-MP) oder Azathioprin (AZA), unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. **Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen:** Remsima ist indiziert zur Behandlung der schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation für solche Therapien haben. **Ankylosierende Spondylitis:** Remsima ist indiziert zur Behandlung der schwerwiegenden, aktiven ankylosierenden Spondylitis bei erwachsenen Patienten, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. **Psoriasis-Arthritis:** Remsima ist indiziert zur Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei erwachsenen Patienten, wenn deren Ansprechen auf eine vorhergehende krankheitsmodifizierende, antirheumatische Arzneimitteltherapie (DMARD-Therapie) unzureichend gewesen ist. Remsima sollte verabreicht werden • in Kombination mit Methotrexat • oder als Monotherapie bei Patienten, die eine Unverträglichkeit gegenüber Methotrexat zeigen oder bei denen Methotrexat kontraindiziert ist. Infliximab verbessert die körperliche Funktionsfähigkeit bei Patienten mit Psoriasis-Arthritis und reduziert die Progressionsrate peripherer Gelenkschäden, wie radiologisch bei Patienten mit polyartikulärem symmetrischen Subtyp der Krankheit belegt wurde (siehe Abschnitt Pharmakodynamische Eigenschaften). **Psoriasis:** Remsima ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen plus UV-A (PUVA), nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt Pharmakodynamische Eigenschaften). **Gegenanzeigen:** Patienten, bei denen aus der Anamnese eine Überempfindlichkeit gegen Infliximab (siehe Abschnitt Nebenwirkungen), gegen andere murine Proteine oder einen der sonstigen Bestandteile bekannt ist. Patienten mit Tuberkulose oder anderen schweren Infektionen wie Sepsis, Abszessen und opportunistischen Infektionen (siehe Abschnitt Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung). Patienten mit mäßiggradiger oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse III/IV) (siehe Abschnitte Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Nebenwirkungen). **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha-(TNF- α)-Inhibitoren, ATC-Code: L04AB02. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Sucrose, Polysorbitat 80, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumphosphat-Dihydrat. **Inhaber der Zulassung:** Celltrion Healthcare Hungary Kft., 1023 Budapest, Árpád Fejedelem útja 2628, Ungarn. **Vertrieb in Österreich:** Astro-Pharma GmbH, Allerheiligenplatz 4, 1200 Wien. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten. Weitere Informationen zu den Abschnitten Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** März 2015

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: **Adenuric 80 mg Filmtabletten, Adenuric 120 mg Filmtabletten**

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Tablette enthält 80 mg bzw. 120 mg Febuxostat. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Jede Tablette enthält 76,50 mg bzw. 114,75 mg Lactose (als Monohydrat). **Tablettenkern:** Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Hypromellose, Croscarmellose-Natrium, Siliciumdioxid-Hydrat. Filmüberzug: Opadry II gelb, 85F42129 enthält: Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172). **Anwendungsgebiete:** Adenuric ist zur Anwendung bei Erwachsenen bestimmt. **Adenuric 80 mg:** Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben (einschließlich eines aus der Krankengeschichte bekannten oder aktuell vorliegenden Gichtknotens und/oder einer Gichtarthritis). **Adenuric 120 mg:** Adenuric wird angewendet zur Behandlung der chronischen Hyperurikämie bei Erkrankungen, die bereits zu Uratablagerungen geführt haben (einschließlich eines aus der Krankengeschichte bekannten oder aktuell vorliegenden Gichtknotens und/oder einer Gichtarthritis). Adenuric wird angewendet zur Vorbeugung und Behandlung einer Hyperurikämie bei erwachsenen Patienten mit hämatologischen Malignomen, die sich einer Chemotherapie mit einem mittleren bis hohen Risiko für ein Tumorlyse-Syndrom (TLS) unterziehen. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Gichtmittel, Urikostatika, ATC-Code: M04AA03. **Inhaber der Zulassung:** Menarini International Operations Luxembourg S.A., 1, Avenue de la Gare, L-1611, Luxemburg. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. Weitere Angaben zu den Abschnitten Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Stand der Information:** April 2015

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: **Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen, Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche enthält 10mg/25mg Etanercept, eine Fertigspritze enthält 25mg/50mg Etanercept, ein Fertigpen enthält 50mg Etanercept. **Liste der sonstigen Bestandteile:** Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung & Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: Pulver: Mannitol (E421), Sucrose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Sucrose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat, Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Enbrel 25 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, Enbrel 25 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50 mg Injektionslösung im Fertigpen: Rheumatoide Arthritis, juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica), Axiale Spondyloarthritis: Morbus Bechterew (ankylosierende Spondylitis), nicht-röntgenologische axiale Spondyloarthritis, Plaque-Psoriasis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. Enbrel 10 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: juvenile idiopathische Arthritis, Plaque-Psoriasis bei Kindern und Jugendlichen. (Detaillierte Angaben hierzu sind der Fachinformation zu entnehmen) **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Sepsis oder Risiko einer Sepsis. Eine Behandlung mit Enbrel sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α)-Inhibitoren. **ATC-Code:** L04AB01. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Limited, Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NU, Vereinigtes Königreich. **Stand der Information:** 04/2015. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: **Otezla® 10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten**

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 10 mg/20 mg/30 mg Apremilast. **Sonstige Bestandteile:** mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, 57 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat, nur 10 mg Filmtabletten), 114 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat, nur 20 mg Filmtabletten), 171 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat, nur 30 mg Filmtabletten), Magnesiumstearat (Ph.Eur.), Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172). **Anwendungsgebiete:** Psoriasis-Arthritis: Otezla allein oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden antirheumatischen Arzneimitteln (DMARDs) ist indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder die diese nicht vertragen haben. Psoriasis: Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie, wie Ciclosporin oder Methotrexat oder Psoralen in Kombination mit UVA-Licht (PUVA), nicht angesprochen haben oder bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder die diese nicht vertragen haben. **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile; Schwangerschaft. **Inhaber der Zulassung:** Celgene Europe Ltd, 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Vereinigtes Königreich. **Zulassungsnummer:** EU/1/14/981/001 (10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten), EU/1/14/981/002 (30 mg Filmtabletten à 56 Stück), EU/1/14/981/003 (30 mg Filmtabletten à 168 Stück). **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva. **ATC-Code:** L04AA32. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, zu Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit sowie Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen. Stand der Information:** Jänner 2015

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL: **Kombinierte FKI Condrosulf**

Condrosulf 400 mg-Kapseln, Condrosulf 800 mg-Tabletten. Zusammensetzung: Condrosulf 400 mg-Kapseln: 1 Kapsel enthält 400 mg Natriumchondroitinsulfat. Condrosulf 800 mg-Tabletten: 1 Tablette enthält 800 mg Natriumchondroitinsulfat. Anwendungsgebiete: Zur unterstützenden Behandlung von degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrosen). CONDROSULF wird angewendet bei Erwachsenen. Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile. Liste der sonstigen Bestandteile: Condrosulf 400 mg-Kapseln: Magnesiumstearat, Farbstoffe Chinolingelb (E104), Indigotin (E132) und Titandioxid (E171), Gelatine. Condrosulf 800 mg-Tabletten: Magnesiumstearat. ATC-Code: M01AX25. Zulassungsinhaber: Sanova Pharma GesmbH, Haldestraße 4, A-1110 Wien. Rezeptpflicht/Apothekenpflicht: Rezept- und apothekenpflichtig. Stand der Information: Juni 2013. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, sowie Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation. **Referenzen:** 1) Hochberg M, et al. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? Curr Med Res Opin Vol. 29, No. 3, 2013, 1–9. 2) Gabay C, et al. Symptomatic effects of chondroitin 4 and chondroitin 6 sulfate on hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial at a single center. Arthritis Rheum 2011;63:3383–91. 3) Kahan A, et al. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: The study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum 2009;60:524–33. 4) Jordan et al. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Ann Rheum Dis 2003;62:1145–1155

Harnsäuresenkung kann Nierenfunktion stabilisieren

Gicht / Symptomatische Hyperurikämie

Die genetisch bedingte¹ Systemerkrankung Gicht/Symptomatische Hyperurikämie hat nicht nur negative Folgen für die Gelenke, auch Organe wie die Nieren können aufgrund der dauerhaften erhöhten Harnsäurespiegel Schaden nehmen.² Eine kürzlich publizierte Übersichtsarbeit von Johnson et al.³ zeigte in diesem Zusammenhang sogar, dass hohe Serum-Harnsäurewerte auch einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz bis hin zur Dialyse darstellen.³ Dies unterstreicht eine österreichische Studie an 21.000 gesunden Probanden von Obermayr et al.⁴, die nachweisen konnte, dass das Risiko für eine Niereninsuffizienz bei Harnsäurewerten zwischen 7 und 9 mg/dl doppelt so hoch ist wie bei Harnsäurespiegeln unter 7 mg/dl. Bei Harnsäurewerten über 9 mg/dl war das Risiko sogar 3-fach erhöht.⁴

Harnsäure-Zielwert unter 6 mg/dl anstreben

Studien deuten darauf hin, dass eine Senkung der Serum-Harnsäure die Pro-

gression einer eingeschränkten Nierenfunktion verlangsamen kann.⁵ Die internationalen Leitlinien⁶ empfehlen deshalb bei Patienten mit Symptomatischer Hyperurikämie einen Harnsäure-Zielwert unter 6 mg/dl anzustreben. Diese Empfehlung untermauert nun auch eine aktuelle Studie von Levy et al: Bei den Patienten, die unter einer harnsäuresenkenden Therapie den Zielwert von <6 mg/dl erreichten, reduzierte sich das Risiko für das Auftreten von renalen Folgeereignissen um 37 Prozent.⁷ Diese waren in der Studie definiert als Abfall der GFR um 30 %, das Erreichen einer GFR von 15 ml/min oder der Notwendigkeit einer Dialyse.⁷

Harnsäuresenkung mit renoprotektiver Wirkung

Dass die Risikoreduktion signifikant mit der Höhe der Serum-Harnsäure korreliert, konnte Whelton et al.⁵ nachweisen: Je stärker die Harnsäure im Vergleich zum Ausgangswert gesenkt werden konnte, desto positiver war auch die Wirkung. In einem mathematischen Modell wurde

berechnet, dass mit jeder Senkung der Serum-Harnsäure um 1 mg/dl eine Verbesserung der eGFR um 1 ml/min zu erwarten war.⁵ Dass die Erhaltung oder Verbesserung der eGFR in Zusammenhang mit der Reduktion der Serum-Harnsäure steht, bestätigen auch die Daten von 551 Patienten aus der EXCEL-Studie.⁸ Diese konnte zudem zeigen, dass Patienten mit einer eingeschränkten Nierenfunktion mit einer eGFR von <60 ml/min pro Senkung der Serumharnsäure um 1 mg/dl eine Verbesserung der eGFR von 4,6 ml/min erreichten. Damit lassen die Ergebnisse vermuten, dass die dauerhafte Senkung der Harnsäure mit Xanthinoxidasehemmern eine renoprotektive Wirkung erzielen kann.^{5,8}

Auf einen Blick:

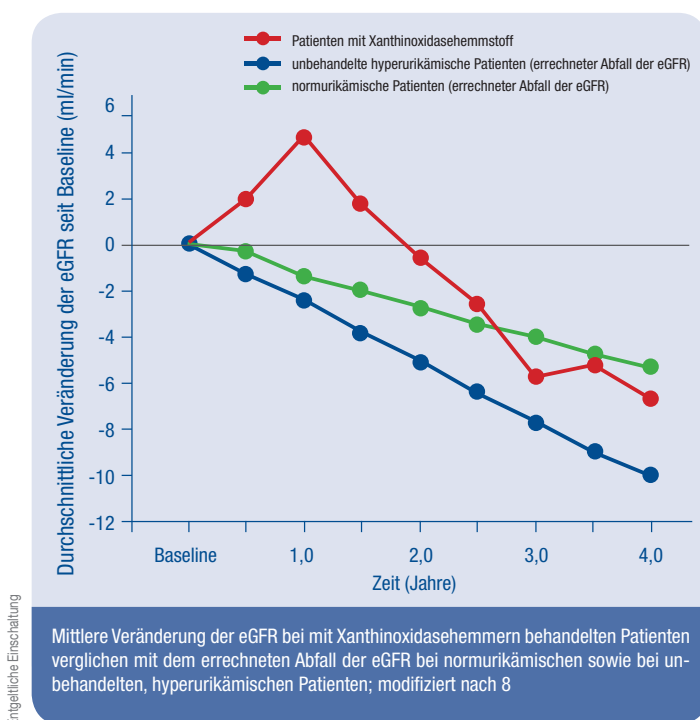
- Hohe Serum-Harnsäurewerte sind ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz bis hin zur Dialyse³
- Die Senkung der Serum-Harnsäure kann die Progression einer eingeschränkten Nierenfunktion verlangsamen⁵
- Die Absenkung der Harnsäure unter 6 mg/dl mit Xanthinoxidasehemmern kann eine renoprotektive Wirkung haben⁸

LITERATUR

- 1 Köttgen A et al. Nat Genet 2013; 45: 145-54.
- 2 Pillinger M et al. Bull NYU Hosp JT Dis. 2010; 68(3): 199-203.
- 3 Johnson RJ et al. Nephrol Dial Transplant 2013; 28(9): 221-8.
- 4 Obermayr RP et al. J Am Soc Nephrol. 2008; 19(12): 2407-13.
- 5 Whelton A et al. JCR 2011; 17(1): 7-13.
- 6 Khanna D et al. Arthritis Care & Research 2012; 10: 1431-46.
- 7 Levy GD et al. J Rheumatol. 2014; 41(5): 955-62.
- 8 Whelton A et al. Postgrad Med. 2013; 125(1): 106-14.

Weitere Informationen

A. Menarini Pharma GmbH
Günther Spandl
Web: www.menarini.at



Orales Arzneimittel OTEZLA® ab 1.10. in der gelben Box

Apremilast hat bei Psoriasis eine bewährte und nachhaltige Wirksamkeit auch bei schwer zu behandelnden Körperbereichen wie Nägeln und Kopfhaut gezeigt, und bei Psoriasis-Arthritis Verbesserungen bei Schmerzen und Schwellungen an Gelenken sowie bei Daktylitis und Enthesitis [1].

OTEZLA® ist das erste Medikament einer neuen Klasse zur Behandlung von Psoriasis und Psoriasis-Arthritis, zwei Krankheiten mit überschießender Immunantwort. Der oral verabreichte, niedermolekulare Inhibitor der Phosphodiesterase-4 (PDE4) mit spezifischer Wirkung auf das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) ist zugelassen [1]:

- zur Behandlung mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis bei erwachsenen Patienten, die auf eine andere systemische Therapie nicht angesprochen haben oder bei denen eine Kontraindikation oder Intoleranz gegenüber anderen systemischen Therapien wie Ciclosporin, Methotrexat oder Psoralen und UVA-Licht (PUVA) vorliegt.
- als Monotherapie oder in Kombination mit krankheitsmodifizierenden Antirheumatika (DMARDs) zur Behandlung aktiver Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine frühere DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

„Der gelbe Box-Status von OTEZLA® bedeutet einen wichtigen Fortschritt für die Behandlung von Patienten, die bisher keine angemessene Therapie erhalten

haben. OTEZLA® hat wesentliche und klinisch signifikante Verbesserungen bei Psoriasis und Psoriasis-Arthritis gezeigt, auch bei schwer behandelbaren Körperbereichen, wie Nägeln und Kopfhaut sowie bei Juckreiz, was gerade für Patienten mit einer moderaten Psoriasis-erkrankung mit großen Belastungen verbunden sein kann“, so Dr. Monika Beck, Geschäftsführerin von Celgene Österreich. „OTEZLA® wurde zudem allgemein gut vertragen und erfordert keine routinemäßigen Laborkontrollen, wodurch sich die Behandlung sowohl für Ärzte als auch für Patienten äußerst einfach gestaltet und die Herausforderungen der Langzeitbehandlung gut bewältigt werden können.“

Esteem und Palace

Die Marktzulassung basiert auf den Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnissen der beiden Phase III Programme ESTEEM und PALACE, bei denen ein anhaltendes klinisches Ansprechen von Patienten mit Psoriasis (ESTEEM) und Psoriasis-Arthritis (PALACE) bei der Behandlung mit OTEZLA® über einen Zeitraum von 52 Wochen bei zahlreichen Endpunkten nachgewiesen wurde [1,3].

Im ESTEEM-Studienprogramm führte die Behandlung bei Plaque-Psoriasis zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung gemessen am PASI-75-Score (d. h. eine Verbesserung des Psoriasis Area and Severity Index um 75 Prozent) nach 16 Wochen, dem primären Endpunkt. Bei Patienten, die Apremilast erhalten hatten, war das Ansprechen von schwer zu behandelnden Körperbereichen wie den Nägeln und der Kopfhaut deutlich besser, was auch für den Juckreiz galt. Dies hat einen deutlichen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten sowie ihre persönliche Wahrnehmung der eigenen Krankheitslast [1,3].

Im Zuge des PALACE-Studienprogramms führte die Behandlung zu signifikanten und klinisch relevanten Ver-



besserungen der Symptome einer Psoriasis-Arthritis, wie Messungen des modifizierten ACR-20-Ansprechens (d. h. eine 20-prozentige Verbesserung der Krankheitsaktivität gemäß den Kriterien des American College of Rheumatology) nach 16 Wochen, dem primären Endpunkt, zeigten. Bei Patienten, die Apremilast erhielten, wurden Verbesserungen bei typischen Manifestationen der Psoriasis-Arthritis festgestellt – wie zum Beispiel hinsichtlich geschwollener und schmerzempfindlicher Gelenke, Daktylitis und Enthesitis-Manifestationen, der allgemeinen körperlichen Funktionsfähigkeit und der Lebensqualität [1,2].

LITERATUR

- 1 Apremilast Summary of Product Characteristics, Januar 2015
- 2 American College of Rheumatology. Psoriatic Arthritis. September 2012
- 3 Armstrong, A.W., et al. Quality of life and work productivity impairment among psoriasis patients: findings from the National Psoriasis Foundation survey data 2003-2011. PLoS One. 7.12 (2012): e52935. doi: 10.1371/journal.pone.0052935.

Quelle: Presseausendung 17.09.2015

Fachkurzinformation siehe Seite 22

Weitere Informationen

Celgene GmbH
Technologiestrasse 10
1120 Wien
Tel: +43 1 81 144
www.celgene.com

