

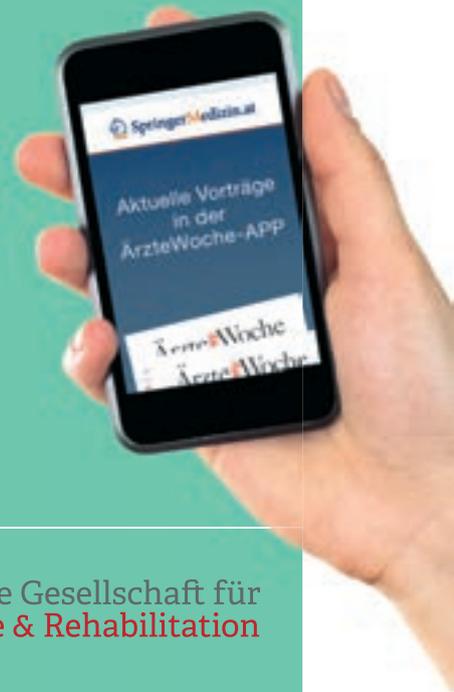


11/19

skriptum

Kongressjournal

wmw Wiener Medizinische Wochenschrift



28. bis 30. November 2019, Wien

Jahrestagung 2019



Österreichische Gesellschaft für
Rheumatologie & Rehabilitation

Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation

Kongresspräsident: **Prim. Univ.-Prof. Dr. Kurt Redlich**,
Wissenschaftlicher Leiter: **Univ.-Prof. Dr. Clemens Scheinecker, MBA**

11/19

Inhalt

brief des herausgebers

2 Editorial

Clemens Scheinecker, Wien

beiträge

4 Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus

Christian Muschitz, Wien

8 Die ÖGRG blickt in die Zukunft

Sylvia Taxer, Wien

9 Können wir 2020 jede Gicht behandeln?

Judith Sautner, Stockerau

10 Neue Myositis-Autoantikörper

Kastriot Kastrati und Günter Steiner, Wien

13 Checkpoint Inhibitoren

Thorsten Füreder, Wien

16 Rehabilitation bei rheumatoider Arthritis

Claudia Oppenauer, Wien, und Valerie Nell-Duxneuner, Ludwigstorf und Baden; im Namen des Arbeitskreises Rehabilitation der ÖGR

19 Rheumatologische Versorgung in Österreich

Rudolf Puchner, Wels

22 Interstitielle Lungenerkrankungen bei rheumatoider Arthritis (RA-ILD)

Lisa Hütter, Wien

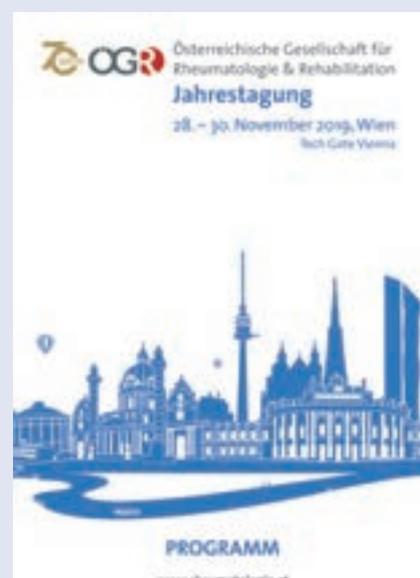
26 DMARD Therapien und Arthrose

Klaus Bobacz, Wien

27 Impressum

Jahrestagung 2019 Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation

28. November bis
30. November 2019, Wien



Willkommen in Wien!

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

Auch im Jahr 2019 hat die ÖGR ein für Sie hoffentlich spannendes und informatives Programm zusammengestellt. In bewährter Form haben wir versucht ein möglichst breites Spektrum abzudecken, wobei sich dieses Jahr ein gewisser roter Leitfaden zum Thema Rheuma und Lunge durch das Programm zieht. Dazu haben wir KollegInnen aus anderen Fachgebieten eingeladen, um zu Themen wie beispielsweise neue Techniken aus der Forschung oder Immundefizienzen zu sprechen. Zusätzlich findet wieder ein Vor-Kongress statt, diesmal zu den Themen Bildgebung, Schmerztherapie und Rheumalabor.

Die ÖGR begeht heuer ihr 70-jähriges Jubiläum, das wir im Rahmen eines Festaktes am Freitagabend und mit einem Festvortrag würdig begehen werden.

Ich möchte mich bei allen Beteiligten für die Unterstützung bei der Erstellung des Programms bedanken: besonders bei den KollegInnen, die bei der Gestaltung der Sitzungen mitgeholfen haben, bei allen ReferentInnen und ModeratorInnen, allen Sponsoren und den MitarbeiterInnen der MAW. Ganz besonders möchte ich mich bei unserer Sekretärin, Frau Michaela Lederer, für ihren umsichtigen Einsatz und ihr Engagement bedanken.

Ich hoffe, dass das Programm der Jahrestagung für Sie ansprechende und interessante Punkte enthält, und freuen mich, Sie bei der Jahrestagung begrüßen zu dürfen.

Univ.-Prof. Dr. Clemens Scheinecker, MBA

Leiter Sektion Wissenschaft der ÖGR



© privat

**UNIV.-PROF. DR.
CLEMENS SCHEINECKER**
Leiter Sektion Wissenschaft
der ÖGR

Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus

Leitlinien Update 2019

Epidemiologie des Diabetes mellitus und osteoporotische Fragilitätsfrakturen

Diabetes mellitus und Osteoporose zählen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen und kommen deshalb beide häufig in ein und demselben Individuum vor, weshalb davon ausgegangen wird, dass sie in Zusammenhang stehen. Da die Prävalenz beider mit steigendem Alter zunimmt, wird in Anbetracht der Altersstruktur unserer Bevölkerung deren Häufigkeit zunehmen.

Die glykämische Kontrolle ist wichtig für die Beurteilung des individuellen Frakturrisikos. Eine schlechte glykämische Kontrolle hat einen negativen Einfluss auf die Mikroarchitektur des Knochens mit mikrovaskulären Komplikationen in diesem Organsystem.

Einfluss der Behandlung des Diabetes auf das Frakturrisiko

Das Verhältnis zwischen Diabetes und Knochenfragilität und die Identifizierung jener Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Risiko für Frakturen wird zusätzlich durch die Eigenschaften antidiabetogener Medikamente auf das Skelett beeinflusst (Tab. 1).

DXA-Knochendichtemessung

Die Knochendichtemessung mittels DXA (dual energy x-ray absorptiometry) ist nach wie vor der Goldstandard. Die Definition einer Osteoporose von einem T-score $\leq -2,5$ basiert auf einer Definition der WHO aus dem Jahr 1994 und definiert die Erkrankung, jedoch nicht die individuelle Interventionsschwelle.

Die Mehrzahl der Studien bei Patienten mit T1DM zeigen, dass die BMD bei dieser Patientenpopulation deutlich vermindert ist. Patienten mit einem T2DM haben in der Regel eine 5-10% höhere BMD im Vergleich zur nicht-diabetischen gesunden Population.

Mit dem Trabecular Bone Score (TBS) steht eine Methode zur Verfügung, um aus einer zweidimensionalen DXA-Untersuchung Informationen über die Knochen-

Facts

- Diabetes mellitus und Osteoporose zählen zu den häufigsten chronischen Erkrankungen und kommen deshalb beide häufig in ein und demselben Individuum vor.
- Patienten mit Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für Fragilitätsfrakturen. Die Pathophysiologie ist unklar und vermutlich multifaktoriell.
- Das Fracture Risk Assessment Tool (FRAX) und die Knochendichte (BMD) mittels DXA (T-score) Messungen und einem eventuell vorhandenen Trabecular Bone Score (TBS) können das individuelle Frakturrisiko vorhersagen. Hierfür muss allerdings eine Adjustierung vorgenommen werden, um das Risiko nicht zu unterschätzen.
- Zur Prävention von Fragilitätsfrakturen sind antiresorptive Medikamente die erste Wahl, entsprechend der nationalen Erstattungskriterien auch anabole Medikamente.

mikrostruktur der Lendenwirbelsäule zu generieren.

Mikroarchitektur und Knochenqualität

Es findet sich bei T2DM eine verschlechterte Mikroarchitektur. Die Trabekel beim T2DM sind im Vergleich zum nicht-diabetischen Patienten eher hypertrophiert. Im trabekulären Netzwerk finden sich allerdings auch größere Löcher, zusätzlich ist die kortikale Porosität (bis zu 16%) gegenüber Patienten ohne T2DM erhöht. Die strukturelle Alteration mit hoher Heterogenität ist an der endokortikalen Übergangszone besonders ausgeprägt („Trabekularisierung der Kortikalis“).

Zusätzlich besteht eine strukturelle Einschränkung als Ausdruck veränderter

Kollagenverlinkungen in der Knochenmatrix aufgrund vermehrter AGEs (advanced glycation endproducts) (Abb. 1).

Basisprophylaxe mit Vitamin D und Kalzium

Eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D ist eine wichtige Voraussetzung für die Knochengesundheit. Eine 25-OH-Vitamin D Serumkonzentration < 20 ng/ml (50 nmol/l) ist mit einem erhöhten Risiko für proximale Femurfrakturen und nichtvertebralen Frakturen verbunden.

Zur Therapie eingesetzt wird Cholecalciferol (Vitamin D3); 1 μ g Vitamin D3 entspricht 40 IE Vitamin D3. Die Einnahme soll mit den Mahlzeiten erfolgen, da dies

TABELLE 1
Einfluss antidiabetogener Medikamente auf BMD (bone mineral density, Knochendichte) und Frakturrisiko in T2DM. Aus [1].

Antidiabetogene Medikation	BMD	Frakturrisiko
Metformin	\leftrightarrow/\uparrow	$\downarrow/\leftrightarrow$
Sulfonylharnstoffe	KD	\leftrightarrow/\uparrow
Thiazolidinedione	$\downarrow\downarrow/\leftrightarrow$	$\uparrow\uparrow/\leftrightarrow$
Insulin	\leftrightarrow	\uparrow
Inkretin Mimetika		
DPP4 Inhibitoren	\leftrightarrow	$\downarrow/\leftrightarrow$
GLP1 Analoga	\uparrow/\leftrightarrow	\leftrightarrow
SGLT2 Inhibitoren	\leftrightarrow	\leftrightarrow
Canagliflozin	\leftrightarrow	$\uparrow(?)$

\uparrow Verbesserung/Erhöhung; \downarrow Verminderung; \leftrightarrow unverändert; KD keine Daten; DPP4 Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor; GLP-1 Glucagon-like peptide-1 Analoga; SGLT2 Natrium-Glucose Cotransporter 2

die Resorption verbessert. Die Tagesdosis (z. B. 800 IE) kann auch als Wochenäquivalent gegeben werden (5.600 IE einmal wöchentlich).

Eine ausreichende Kalziumzufuhr ist primär über die Nahrung sicherzustellen.

Spezifische Osteoporose-Therapie bei Diabetes

Grundsätzlich sind sämtliche Medikamente zur Behandlung der Osteoporose auch bei Patientinnen und Patienten mit einem manifesten Diabetes möglich und zugelassen (Tab. 2).

Bisphosphonate

Bisphosphonate (Alendronat, Risedronat, Ibandronat, Zoledronat) sind potente Inhibitoren der Knochenresorption. Sie werden an metabolisch aktiven Umbaueinheiten im Knochen abgelagert und bewirken eine Apoptose von Osteoklasten. Die Resorptionsaktivität wird im Gesamtskelett deutlich gedämpft und das Frakturrisiko reduziert.

Oral werden Bisphosphonate nur in geringem Ausmaß (maximal 3%) resorbiert. Bei intravenöser Bisphosphonatgabe kann, überwiegend bei erstmaliger Verabreichung, eine sogenannte „Akutphasereaktion“ auftreten.

Bei allen Bisphosphonaten stellen die Hypokalzämie, eine erhebliche Nieren-

TABELLE 2
Effekte spezifischer Osteoporose-Medikamente bei Patienten mit einem T2DM auf BMD und Frakturrisiko. Aus [1].

Spezifisches Osteoporose Medikament	BMD (T2DM)	Frakturrisiko in Bezug auf T2DM
Alendronat	↑	KD/↔
Risedronat	↑	KD
Ibandronat	KD	KD
Zoledronat	KD	KD
Raloxifen	KD	↓/↔
Denosumab	KD	KD
Teriparatid	↑	↔

↑ Verbesserung/Erhöhung; ↓ Verminderung; ↔ unverändert; KD keine Daten

funktionseinschränkung oder eine Gravidität eine Kontraindikation dar.

Das Auftreten von atypischen Femurfrakturen ist sehr selten. Kiefemerkosen sind bei dieser für Osteoporose zugelassenen Therapie eine ebenfalls sehr seltene Nebenwirkung.

Denosumab

Denosumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen RANKL, der die Reifung und Aktivierung der Osteoklasten hemmt. Es wird alle sechs Monate subkutan verabreicht und wird nicht renal eliminiert. Studiendaten und Biospien von über 10 Jahren Behandlungsdauer zeigen eine anhaltende Reduktion des Frakturrisikos.

Raloxifen

Raloxifen ist ein selektiver Östrogenrezeptor-Modulator (SERM), der die Knochenresorption hemmt und das Frakturrisiko für vertebrale Frakturen reduziert (nicht für nicht-vertebrale Frakturen und proximale Femurfrakturen).

Ein bedeutender zusätzlicher Effekt ist die Reduktion des relativen Risikos eines invasiven (Östrogenrezeptor-positiven) Mammakarzinoms um 79 %. Eine unerwünschte Nebenwirkung ist die Erhöhung des thromboembolischen Risikos.

Teriparatid

Teriparatid, ein aminoterminales Fragment des Parathormons, wird einmal täg-

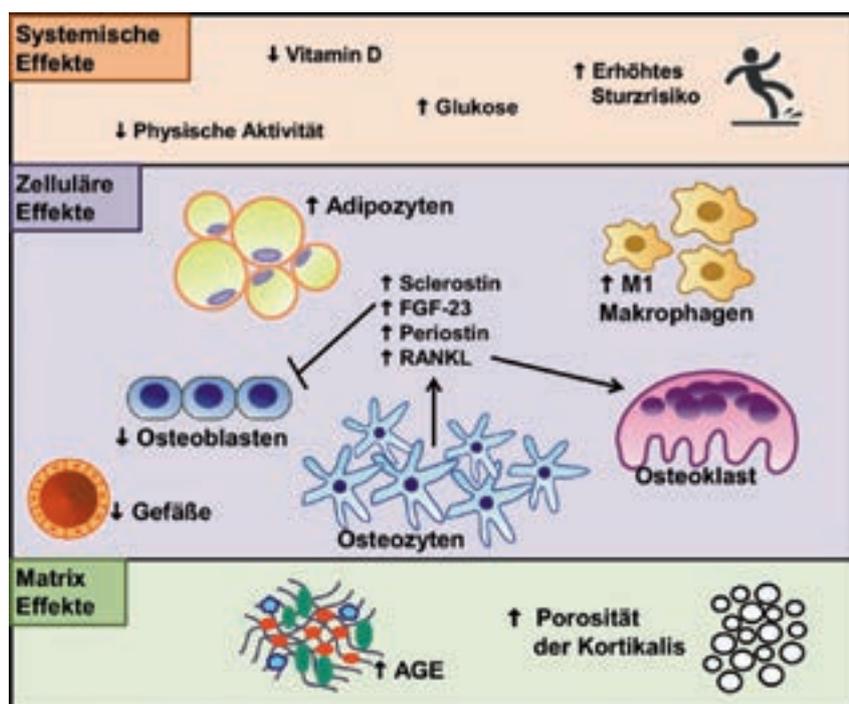


Abb. 1: Effekte des T2DM auf den Knochenstoffwechsel. Aus [1]. Auf systemischer Ebene ist T2DM mit einem niedrigen Vitamin D-Spiegel, hoher Glukosewerte, sowie eingeschränkter physischer Aktivität und einem erhöhten Sturzrisiko verbunden, alle, welche zu einer erhöhten Frakturrate führen. Auf zellulärer Ebene ist vor allem die Anzahl der Adipozyten erhöht, wobei die Anzahl der Osteoblasten sowie die Anzahl und Funktion der Gefäße vermindert sind. Osteozyten werden zur vermehrten Produktion von Sclerostin, Periostin, FGF-23 und RAN-KL animiert, welche die Osteoblastendifferenzierung hemmen und die Osteoklastengeneration fördern. Zusätzlich fördern pro-inflammatorische M1-Makrophagen die Osteoklastengeneration und hemmen Osteoblasten. T2DM hat auch direkte Effekte auf die Knochenmatrix. So werden vermehrt advanced glycation endproducts (AGE) in die Kollagenmatrix eingebaut, die so zur Versteifung der Matrix beiträgt. Außerdem führt T2DM zur einer poröseren kortikalen Knochenstruktur, welches die mechanische Stabilität des Knochens beeinträchtigt.

lich subkutan über 24 Monate angewandt. Der osteoanabole Effekt beruht auf einer Beschleunigung der Reifung und Stimulierung von Osteoblasten.

Im Anschluss an die anabole Reaktion des Knochens kommt es nach Beendigung der Teriparatid-Therapie wiederum zu einem gesteigerten Knochenabbau, weshalb eine sofortige Anschlussbehandlung mit einem Antiresorptivum (Bisphosphonat, Denosumab, SERM) unbedingt notwendig ist.

Management einer erhöhten Knochenfragilität bei Diabetes

BMD Interventionsschwelle

Aktuell wird bei diesen Patienten eine Anhebung der Interventionsschwelle auf einen T-score von -2,0 an der Lendenwirbelsäule (kumulativ L1-L4) oder an der Hüfte (Schenkelhals bzw. gesamte Hüfte) empfohlen.

FRAX®

FRAX® berechnet zwei Werte: (a) eine 10-Jahreswahrscheinlichkeit für alle osteoporotischen Frakturen und (b) eine 10-Jahreswahrscheinlichkeit für eine osteoporotische Hüftfraktur. Entsprechend der Österreichischen Leitlinie zur Behandlung der Osteoporose wird ab einem Risiko von (a) ≥ 20% bzw. (b) ≥ 5% prophylaktisch eine knochenspezifische Therapie empfohlen.

Diabetes per se ist im FRAX® kein eigener klinischer Risikofaktor (CRF). FRAX® bietet aber die Möglichkeit, die BMD-Werte mittels TBS-Korrektur zu rechnen. Vor allem bei T2DM führt dies zu einer Verbesserung der Vorhersagewahrscheinlichkeit.

Eine Möglichkeit im FRAX® ist (a) die Erhöhung des Patientenalters um 10 Jahre, da der Risikofaktor Diabetes bei dieser Korrektur in etwa dem Risikofaktor Alter (als etablierter CRF im FRAX) entspricht. Die andere Möglichkeit ist (b) die Verminderung des gemessenen T-scores

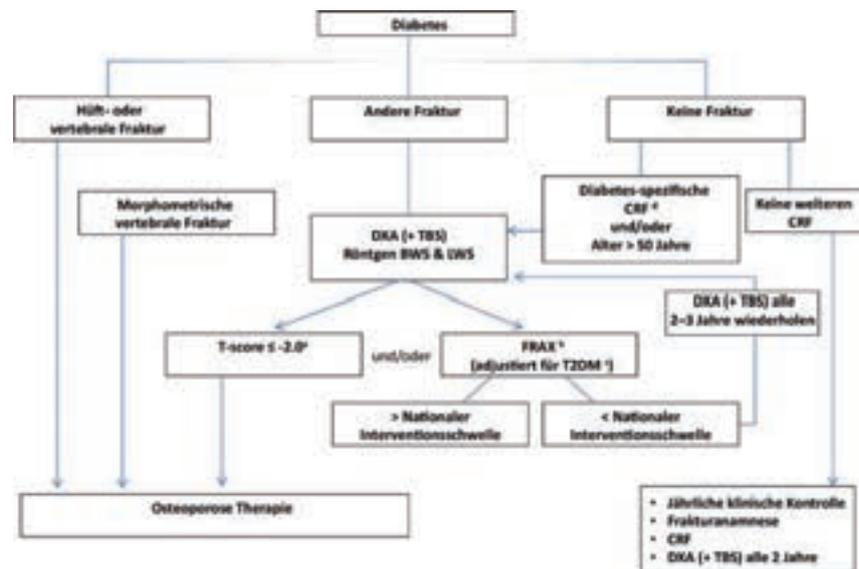


Abb. 2: Evaluation des Frakturrisikos bei Patienten mit Diabetes. Aus [1]. (a) Bei Diabetes ist das Frakturrisiko bei einem T-score ≤ -2,0 gleich hoch wie beim nicht-diabetischen Patienten mit einem T-score ≤ -2,5. (b) In Österreich gilt folgende nationale Interventionsschwelle im FRAX: 10-Jahreswahrscheinlichkeit für major osteoporotic fracture: ≥20%, hip fracture: ≥5%. (c) z. B. mit TBS Korrektur oder der CRF „Rheumatoide Arthritis“ wird auf „Ja“ gesetzt. (d) Zu diesen Frakturen zählen: Humerusfraktur, Schambeinastfraktur, Clavicula, Rippen (=nicht-vertebrale, nicht-Hüft Frakturen)

am Schenkelhals um 0,5 Standardabweichungen zu verringern (z. B. T-Score -2,4 statt den tatsächlich gemessenen -1,9). Eine weitere Möglichkeit wäre es, (c) Rheumatoide Arthritis als CRF zu nehmen. Der Untersucher sollte sich für eine der drei Möglichkeiten entscheiden, jedoch nicht alle drei Optionen verwenden (Abb. 2).

Zusammenfassung

Patienten mit Diabetes haben ein erhöhtes Risiko für Fragilitätsfrakturen. Die Pathophysiologie ist unklar und vermutlich multifaktoriell.

Bei der Wahl der antihyperglykämischen Therapie sollen Substanzen mit nachgewiesenem negativem Effekt auf den Knochen nicht zum Einsatz kommen.

Bei Vorliegen einer Fragilitätsfraktur ist auf jeden Fall – unabhängig von allen vorliegenden Befunden – eine langfris-

tige spezifische osteologische Therapie indiziert.

Patienten mit Diabetes mellitus und einem erhöhten Frakturrisiko sollen wie Patienten ohne Diabetes behandelt werden.

Auf einen optimalen Vitamin-D-Spiegel sowie eine ausreichende Kalziumaufnahme (vorzugsweise durch die Nahrung) sollte geachtet werden.

Zur Prävention von Fragilitätsfrakturen sind antiresorptive Medikamente die erste Wahl, entsprechend der nationalen Erstattungskriterien auch anabole Medikamente. Das Therapiemonitoring soll im Einklang mit der nationalen Osteoporose Leitlinie erfolgen.

LITERATUR

1. Muschitz C, Kautzky-Willer A, Rauner M, et al (2019) Diagnose und Management der Osteoporose bei Diabetes mellitus (Update 2019). Wien Klin Wochenschr 131 (Suppl 1):174-185. doi: 10.1007/s00508-019-1462-0. <https://link.springer.com/article/10.1007/s00508-019-1462-0> (open access).

Zur Person



OA Priv.-Doz. Dr. Christian Muschitz
 II. Medizinische Abteilung
 Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Wien
 Stumpergasse 13
 1060 Wien
 E-Mail: christian.muschitz@bhs.at

Die ÖGRG blickt in die Zukunft

Die Vernetzung der in der Rheumatologie tätigen Gesundheitsberufe

Die Österreichische Gesellschaft der rheumatologischer Gesundheitsberufe (ÖGRG), wurde 2011 von Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Tanja Stamm, PhD, MSc, MBA und Michaela Stoffer-Marx, PhD, MSc, LL.M. ins Leben gerufen, um die Vernetzung der in der Rheumatologie tätigen Personen aus den nicht-ärztlichen Gesundheitsberufen auch in Österreich zu stärken¹.

Als wichtiger Meilenstein seit der Gründung ist die Aufnahme in die European League Against Rheumatism (EULAR) zu nennen. Seit diesem Zeitpunkt sind die in der Rheumatologie tätigen Angehörigen von nicht-ärztlichen Gesundheitsberufen auch international vertreten. 2013 startete in Österreich erstmalig die modulare Fortbildung für rheumatologische Gesundheitsberufe.

Das Miteinander im interdisziplinären Bereich zwischen Gesundheitsberufen, ÄrztInnen und PatientInnen ermöglicht die Versorgung im Fachbereich stetig zu verbessern. Hervorzuheben ist dabei die Zusammenarbeit mit der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) und der Medizinischen Universität Wien, um wissenschaftlich fundierte Erkenntnisse zu generieren und die daraus resultierenden evidenzbasierten Informationen an die Mitglieder der ÖGRG weiterzugeben. Die Vernetzung zwischen den Angehörigen der verschiedenen Gesundheitsberufe fördert nicht nur den Dialog national, sondern auch international.

Um das erworbene Wissen auch allen Mitgliedern zukommen zu lassen, bietet die ÖGRG neben verschiedenen Fortbil-

dungen auch den viermalig im Jahr erscheinenden Newsletter an.

Fixe Veranstaltungen sind die Frühjahrestagung, welche in jedem Jahr in einem anderen Bundesland stattfindet – Termin 24. bis 25. April 2020, Tagungsort Krems. Zu den speziell für die in der Rheumatologie tätigen Angehörigen der Gesundheitsberufe ausgewählten Themen werden mit Sicherheit auch in der kommenden Tagung interessante und informative Vorträge zu hören sein. Daneben wird auch das Networking unter den TeilnehmerInnen nicht zu kurz kommen. Nähere Informationen dazu werden im ÖGRG-Newsletter zu lesen sein.

Besonders freut es die Mitglieder der ÖGRG, bereits zum 7. Mal bei der Jahrestagung der ÖGR vertreten zu sein. Auch in diesem Jahr gibt es wieder einen Refresher Kurs, der interessierten Angehörigen von Gesundheitsberufen Aktuelles und praxisrelevante wissenschaftliche Erkenntnisse in kompakter Weiser vermittelt. In diesem Jahr werden Dr. Manuel Becede über die Hot Topics aus der Rheumatologie, Patricia Frenz über Wundmanagement, Valentin Ritschl über Adhärenz, Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Tanja Stamm über TBD sprechen.

Am Freitag steht die ÖGRG-Jahrestagung mit einem Rückblick, einem Blick in die Zukunft sowie einem Best of EULAR am Programm, weiters freuen wir uns, Ihnen über die vielen Facetten des Lupus zu berichten. Prim. Univ.-Prof. Dr. Georg Stummvoll wird über Neuigkeiten zum SLE, Karin Frauenberger über Hilfe zur Selbsthilfe bei Lupus-PatientInnen und Valentin Ritschl über nicht medikamen-

töse Therapie bei SLE sprechen. Für alle, die am Donnerstag nicht beim Refresher dabei sein können, gibt es einen Turbo Refresher von Michaela Stoffer-Marx.

Ein besonderes Anliegen ist es der ÖGRG, in Kooperation mit der ÖGR, die Weiterbildung für rheumatologische Gesundheitsberufe in Wien anzubieten. ■

LITERATUR

Weiterführende Literatur bei der Verfasserin.

Zur Person



Sylvia Taxer, DGKP
Universitätsklinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
E-Mail: sylvia.taxer@akhwien.at

© Simone Luschin

¹ https://www.rheumatologie.at/gesundheitsberufe/wer_wir_sind/ zuletzt abgerufen am 12.11.2019

Können wir 2020 jede Gicht behandeln?

Wo liegen die therapeutischen Hürden?

Zur Person



OÄ Dr.ⁱⁿ Judith Sautner
 2. Medizinische Abteilung
 Landesklinikum Stockerau
 Landstraße 18
 2000 Stockerau
 E-Mail: judith.sautner90@gmail.com

Die Gicht ist in vieler Hinsicht eine interessante Erkrankung: sie ist seit Tausenden von Jahren bekannt – mit interessanten historischen Aufzeichnungen und bildlichen Darstellungen zu Klinik, Diätaspekten und Therapieansätzen. In unseren Breiten ist sie mit ca. 2 % die häufigste entzündliche Gelenkerkrankung; entgegen früherer Vorstellungen weiß man heute, dass die genetische Komponente wesentlich wichtiger ist als die alimentäre. Die Gicht betrifft nicht nur Gelenke, sondern ist eine Systemerkrankung; ihre Inzidenz steigt mit Alter und Wohlstand. Die Assoziation mit diversen internistischen Komorbiditäten, vor allem erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität erscheint heute gesichert. Schließlich haben sich gerade in den letzten Jahren neue diagnostische Möglichkeiten etabliert,

bzw. wurden neue Therapiekonzepte eingeführt – Gicht ist an und für sich gut behandelbar, ja mit konsequenter Therapie prinzipiell heilbar.

Anfallstherapie und Prophylaxe

Wesentlich ist, dass es nicht mit dem Anfallsmanagement alleine getan ist, sondern dass effiziente Gichttherapie aus mehreren Komponenten besteht. Nach der Kupierung des akuten Anfalls zur Erlangung möglichst rascher Schmerzfreiheit ist für Patienten mit rezidivierenden Gichtschüben gegebenenfalls eine Anfallsprophylaxe zu etablieren. Der nächste Schritt ist die ursächliche Therapie der der Gicht zugrundeliegenden Hyperurikämie. Hierfür stehen mehrere Medikamente zur Verfügung, deren Einsatz von Nieren- und

Leberfunktion bzw. von Komorbiditäten abhängt. Ziel ist eine Senkung des Serum-Harnsäure (HS)-Spiegels < 6 mg/dl, bei „schwerer Gicht“ (Tophi, chronische Arthropathie, häufige Anfälle) < 5 mg/dl. Unter 3 mg/dl sollte die HS aufgrund erhöhter kardiovaskulärer Mortalität und Hinweisen auf Begünstigung von neurodegenerativen Erkrankungen langfristig nicht gesenkt werden.

Zusätzliche Faktoren berücksichtigen

KIs, NW und WW für die einzelnen Medikamente (Tab. 1) sowie Unverträglichkeiten und Allergien in der Anamnese sind bei jedem Patienten individuell zu beachten, das Labor mit Leber- und Nierenfunktionsparametern und HS-Spiegel regelmäßig zu kontrollieren und gegebenenfalls die Medikation in der Dosis anzupassen. Ein zunehmend älter werdendes und multimorbides Patientengut, begleitende Polypharmazie, Adipositas, ungünstige Diät und übermäßiger Alkoholkonsum sind Hyperurikämie begünstigende Faktoren, die die Therapie in der täglichen Praxis ebenfalls erschweren. Gichtpatienten mit weit fortgeschrittener chronisch renaler Insuffizienz sind jene Gruppe, für die weder Urikostatika noch ein Urikosurikum oder eine Anfallsprophylaxe in Frage kom-

TABELLE 1
Medikamente mit Indikation

	Indikation	KI	NW	WW
NSAR	1,2	GI-Trakt, kardial	GI-Trakt, kardial	GC, Antikoagulantien
Coxibe	1	kardial	kardial	andere CYP2C9-i
GC	1	Entgleister Diab.mell., Glaukom, AH	Stoffwechsel, Infekte, Knochen etc.	NSAR
Canakinumab Anakinra	1	Aktive Infektionen	Haut, Infekte, Leucopenie	
Colchicin	1,2	KM-Schädigung, CRI	GI-Trakt	andere CYP3A4-i
Allopurinol	3	CRI	Unverträglichkeit, Haut	Aza, Theophyllin, ACE-i, diverse andere Med.
Febuxostat	3	KHK, Hepatopathie	Haut, kardial	Aza, Theophyllin
Lesinurad	3	CRI	SK-Erhöpfung, Nephrolithiasis	andere CYP2C9-i

(1 = Anfallsmanagement, 2 = Anfallsprophylaxe, 3 = HS-Senkung), KI (CRI = chronisch renale Insuffizienz, AH = Arterielle Hypertonie, KM = Knochenmark), NW (SK = Serumkreatinin) und WW

men, stellen eine besondere Herausforderung dar; ihnen kann man de facto nur mehr Anfallsmanagement mit Steroiden anbieten.

Adhärenz und Lebensstil

Trotz der zur Verfügung stehenden therapeutischen Palette belegen Studien, dass die Gichttherapie auch 2020 noch nicht optimal ist. Gichtpatienten haben traditionell nicht die höchste Therapieadhärenz. Rezente Arbeiten aus UK bestätigen eine intensivierete Führung und Betreuung dieser Patienten im Sinne eines bei entzündlichen Gelenkerkrankungen wie RA oder PsA bereits etablierten Konzept des „Treat to Target“, wobei unter Einbeziehung von

Health Care Professionals (HCPs) signifikant häufiger der HS-Zielwert erreicht werden konnte. Darauf sollte definitiv der Focus in der Zukunft gelegt werden.

Abseits der medikamentösen Möglichkeiten sollte im Intervall auch Ernährung und Lebensstil angesprochen werden. Gicht ist mit diversen internistischen Komorbiditäten und auch der Adipositas assoziiert. Gewichtsnormalisierung (langsam, um einen Gichtschub durch den Anfall von Stoffwechselprodukten zu vermeiden) und Halten von Normalgewicht sowie ausreichende Trinkmengen sind für einen stabilen HS-Spiegel essentiell.

Somit kann schlussgefolgert werden, dass eine Reihe von Medikamenten für die Gichttherapie 2020 zur Verfügung stehen,

wobei die Therapie individuell an den Patienten, seine Co-Morbiditäten und Co-Medikation anzupassen ist, und dass Therapieadhärenz gerade bei der Gicht ein großes Thema ist.

Fazit

Wir diagnostizieren und behandeln 2020 bereits viele Gichtpatienten sehr gut; allerdings könnten manche besser und effizienter behandelt werden. Gewisse therapeutische Hürden werden aber auch in der Zukunft bestehen bleiben. ■

Kastriot Kastrati und Günter Steiner, Wien

Neue Myositis-Autoantikörper

Bedeutung für die (Früh-)Diagnostik und Charakterisierung von Subtypen

Die idiopathischen inflammatorischen Myopathien (IIM), kollektiv auch als Myositis oder Autoimmunmyositis bezeichnet, stellen einen Überbegriff für eine seltene Krankheitsgruppe von entzündlichen Muskelerkrankungen dar, deren Gemeinsamkeit die Affektion der Skelettmuskulatur ist [1]. Als heterogene und multisystemische Autoimmunerkrankungen stellen die IIM für den behandelnden Arzt oder Ärztin eine besondere Herausforderung dar, zumal deren Prognose im Wesentlichen durch die Beteiligung extramuskulärer Organe determiniert wird [2, 3]. Die Entdeckung zahlreicher neuer Myositis-spezifischer Autoantikörper in den letzten Jahren hat nicht nur große Bedeutung für die (Früh-)Diagnostik, sondern erleichtert auch die Charakterisierung von Subtypen mit distinkten extramuskulären Merkmalen. Anhand von serologisch nachweisbaren Autoantikörpern (fortan Ak abgekürzt), klinischen und histopathologischen Merkmalen konnten über die vergangenen Jahre hinweg folgende Unterformen der IIM definiert werden: Neben der klassischen Einteilung in Polymyositis (PM) und Dermatomyositis (DM), werden aktuell die immunmedi-

ierte nekrotisierende Myopathie (IMNM), das Antisynthetase Syndrom (ASS), die Einschlusskörpermyositis (Inclusion Body Myositis, IBM) und Myositiden im

Rahmen von immunologischen Systemerkrankungen bzw. Overlap-Syndromen oder Malignomen als eigene Entitäten verstanden [4].

Zur Person



© Mag. Karin Brustl

Univ.-Prof. Dr. Günter Steiner

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

Zur Person



© privat

Dr. Kastriot Kastrati

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

TABELLE 1

Übersicht der derzeit insgesamt 16 verfügbaren Myositis-spezifischen Auto-Ak (MSA) geordnet in zeitlicher Reihenfolge nach dem Jahr der Erstbeschreibung [6]. Bis zum Jahr 2005 waren vor allem Antikörper gegen tRNA Synthetasen beschrieben. Die Mehrzahl der zwischen 2006–2013 beschriebenen Antikörper ist hingegen gegen andere Zielantigene gerichtet. Die Zugehörigkeit des anti-cN1A Ak in der Gruppe der MSA wird diskutiert.

Myositis-spezifische Antikörper	Zielantigen	Entdeckungsjahr
Anti-Mi2	Nukleosom-Remodelling-Deacetylase (NuRD)-Komplex	1976
Anti-Jo1	Histidyl-tRNA-Synthetase	1980
Anti-PL7	Threonyl-tRNA-Synthetase	1984
Anti-PL12	Alanyl-tRNA-Synthetase	1986
Anti-SRP	Signal Recognition Particle	1986
Anti-EJ	Glycyl-tRNA-Synthetase	1992
Anti-OJ	Isoleucyl-tRNA-Synthetase	1993
Anti-KS	AsparaginyI-tRNA-Synthetase	1999
Anti-Ha	Tyrosyl-tRNA-Synthetase	2005
Anti-TIF1γ	Transcription intermediary factor 1γ	2006
Anti-Zo	Phenylalanyl-tRNA-Synthetase	2007
Anti-SAE	Small ubiquitin-like modifier Activating Enzyme	2007
Anti-NXP2	Nuclear Matrix Protein 2	2007
Anti-MDA5	Melanoma Differentiation Associated Protein 5	2009
Anti-HMGCR	3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Reduktase	2011
Anti-cN1A	Zytosolische 5'-Nukleotidase 1A	2013

vor 2005

ab 2005

Myositis-spezifische Ak (MSA) und Myositis-assoziierte-AK (MAA)

Seit Beginn der 1990er Jahre werden Ak, die bei Myositis-Patienten und -Patientinnen detektierbar sind, als Myositis-spezifische Ak (MSA) oder Myositis-assoziierte Ak (MAA) klassifiziert [5], wobei diese Terminologie aber aufgrund der Heterogenität der Erkrankung und Überlappungen mit anderen systemischen Autoimmunerkrankungen in absehbarer Zeit vermutlich einer Revision unterzogen werden muss. MAA sind nicht krankheitsspezifisch und kommen ebenso bei anderen systemischen Kollagenosen (Systemischer Lupus erythematodes, Systemische Sklerose oder Sjögren Syndrom) mit potentiell koexistenter inflammatorischer Myopathie („Overlap Myositis“, OM) vor, während MSA mit einer relativ hohen Spezifität für Vorliegen einer konkreten Myositis-Subform sprechen. MSA und MAA sind gegen ubiquitäre, nicht-organspezifische zytoplasmatische oder nukleäre Enzyme und Proteine gerichtet, die funktionell an der Proteinbiosynthese, Regulation von Tran-

skription, Proteinmodifikation oder DNA-Mismatch-Reparatur beteiligt sind [6]. Fehlen von Antinukleären Ak (ANA) darf per se nicht mit der Absenz von MSA oder MAA gleichgesetzt werden, da manche MSA ein ausschließlich zytoplasmatisches Immunfluoreszenz (IIF)-Färbemuster zeigen, insbesondere Anti-Synthetase-Ak. In einer rezent beschriebenen DM-Kohorte wiesen etwa 60 % der PatientInnen einen positiven ANA-Ak Status auf [7]. Ferner ist, ähnlich wie bei der Systemischen Sklerose, die Koexistenz von mehreren spezifischen Ak bei einem erkrankten Individuum extrem selten [8].

Bei 60–70 % der PatientInnen Ak nachweisbar

Vor etwa 15 Jahren hatte lediglich eine Minderheit der Myositis-Population (15 % der Juvenilen bzw. 45 % der Erwachsenen) einen krankheitsbezogenen positiven Ak-Status, da in der Routinediagnostik lediglich zwei MSA (Anti-Jo1 und Anti-Mi2) bestimmt wurden. Durch intensive Forschungsarbeiten konnten in den vergange-

nen zwei Dekaden allerdings eine relativ große Anzahl neuer Ak identifiziert werden, die auf Grund ihrer hohen Spezifität zunehmende Wichtigkeit in der Myositis-Diagnostik erlangt haben. Tab. 1 veranschaulicht die Entdeckungsjahre der Myositis-spezifischen Auto-Ak (MSA) vor und ab 2005.

In den letzten Jahren ist die Anzahl der in der Routinediagnostik nachweisbaren MSA stark angestiegen, sodass heute schätzungsweise 60–70 % der juvenilen und erwachsenen PatientInnen entweder einen MSA oder MAA aufweisen. Folglich zeigen nur noch 30–35 % der PatientInnen bei Krankheitsbeginn einen negativen Myositis-Ak Status. Es besteht aber durchaus Grund zur Hoffnung, dass in den kommenden Jahren zusätzliche MSA oder MAA entdeckt werden, die die serologische Lücke weiter schließen könnten [6].

Diagnostischer und prognostischer Wert

Bedeutende Fortschritte bei der Entdeckung neuer Myositis-Ak gab es im Hinblick auf Malignom-assoziierte Myositis, DM, IMNM sowie IBM. So ist beispielsweise in der DM der anti-TIF1γ Ak bei Erwachsenen mit einem Alter > 40 Jahren stark mit einem Malignom und in der juvenilen Dermatomyositis mit einer starken photosensitiven Hautbeteiligung assoziiert [9]. Die Präsenz von anti-MDA5 Ak, die erstmals 2009 beschrieben wurden, deutet auf eine rasch progressive interstitielle Lungenbeteiligung mit ungünstiger Prognose und findet sich vor allem bei klinisch-amyopathischer DM (CADM) und insbesondere in asiatischen Populationen [10]. Anti-SAE Ak und anti-NXP2 Ak wurden als neue DM-spezifische Ak identifiziert, wobei letztere oft mit einer Kalzinose verknüpft sind [11]. Ebenso wurde 2011 das Antikörper-Repertoire der Immunmedierten Nekrotisierenden Myopathien mit der Entdeckung des anti-HMGCR Ak erweitert. In 40–60 % der PatientInnen mit anti-HMGCR positiver nekrotisierender Myopathie bestand zudem anamnestisch eine Statinexposition [12–14]. Statin-naive sowie PatientInnen mit einem jüngeren Erkrankungsalter (< 50 Jahre) scheinen ein vermindertes Therapieansprechen aufzuweisen [6, 15]. Schließlich wurden im Jahr 2013 von zwei Arbeitsgruppen Auto-Ak identifiziert (Anti-cN1A), die als Marker für die sporadische Einschlusskörpermyositis (IBM) betrachtet werden und eine Prävalenz von 30–50 % zeigen, allerdings auch bei ande-

ren Kollagenosen auftreten können und somit der Gruppe der MAA zuzurechnen sind [6, 16, 17]. Tab. 2 liefert einen Überblick über die relevanten Myositis-Ak und die mit ihnen assoziierten klinischen Merkmale.

Fazit

Die Bestimmung der Myositis-Ak ermöglicht somit zum einen die raschere und akkuratere Diagnosestellung und damit die Vermeidung aufwändiger Untersuchungen und in Einzelfällen auch die Muskelbiopsie. Zum anderen können basierend auf den jeweiligen MSA bestimmte klini-

sche Subtypen identifiziert werden, die charakteristische extramuskuläre Merkmale zeigen und sich durch Krankheitsverlauf, Therapieansprechen und Prognose unterscheiden [20]. ■

LITERATUR

1. Plotz PH, Rider GL, Targoff IN, et al (1995) NIH conference. Myositis: immunologic contributions to understanding cause, pathogenesis, and therapy. Ann Intern Med 122:715-724.
2. Lundberg IE (2006). The heart in dermatomyositis and polymyositis. Rheumatology (Oxford) 45 (Suppl 4):iv18.
3. Fathi M, Vikgren J, Bojisen M, et al (2008) Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: longitudinal evaluation

by pulmonary function and radiology. Arthritis Rheum 59:677-685.

4. Lundberg IE, de Visser M, Wert VP (2018) Classification of myositis. Nat Rev Rheumatol 14:269-278.
5. Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al (1991) A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. Medicine (Baltimore) 70(6):360-374.
6. McHugh NJ, Tansley SL (2018) Autoantibodies in myositis. Nat Rev Rheumatol 14:290-302.
7. Hoesly PM, Sluzevich JC, Jambusaria-Pahlajani A, et al (2019) Association of antinuclear antibody status with clinical features and malignancy risk in adult-onset dermatomyositis. J Am Acad Dermatol 80:1364-1370.
8. Betteridge Z, McHugh N (2016) Myositis-specific autoantibodies: an important

TABELLE 2
Übersicht der Autoantikörper und ihrer Assoziation mit klinischen Merkmalen in idiopathischen inflammatorischen Myopathien. [6, 11, 18]

Myositis-spezifische Antikörper	Myositis Subtyp	IIF Muster (Hep-2-Zellen)	Prävalenz	asso. klinische/extramusk.Merkmale
tRNA Synthetasen: Jo-1, PL-7, PL-12, EJ, OJ, KS, ZO, HA (YRS)	Anti-Synthetase Syndrom	zytoplasmatisch	20-30% in IIM Jo-1: 15-20 % PL-7/PL-12/EJ/OJ: jeweils <5 % KS/ZO/HA: <2 %	ASS (Myositis, Arthritis, Raynaud Syndrom, Mechanikerhände, Fieber). Höhere Rate an interstitieller Lungenbeteiligung (ILD) und Mortalität in PL-7/PL-12 als in Jo-1 positiven PatientInnen.
Mi-2	Dermatomyositis	nukleär	10 %	klassisches Bild der DM, wenig extramuskuläre Manifestationen
MDA5	Dermatomyositis	zytoplasmatisch	15-20 %	oft amyopathische DM, hohe ILD Rate (rasch progressive Verläufe mit ungünstiger Prognose möglich), kutane Ulcerationen
TIF-1γ	Dermatomyositis	nukleär	10-15 %	Erwachsene >40 Jahre: DM mit hoher Malignomrate. Juvenile DM: schwere kutane Verlaufsformen, keine Malignome, hier häufigster Ak. Insgesamt eher milde muskuläre Symptomatik [6]
NXP-2	Dermatomyositis	nukleär	1-5 %	Erwachsene: Malignome häufig (37.5%) Juvenile DM: zweithäufigster Ak, keine Malignität, häufig schwere Kalzinosis. Insgesamt schwere muskuläre Symptomatik, v.a bei Erkrankungsbeginn
SAE	Dermatomyositis	nukleär	1 %	klassische DM, oft amyopathischer Beginn
SRP	Immunmedierte Nekrotisierende Myopathie	zytoplasmatisch	5 %	schwere muskuläre Symptomatik, hohe CK Werte. Myokardiale und pulmonale Beteiligung (milde ILD) möglich [20]
HMGR	Immunmedierte Nekrotisierende Myopathie	zytoplasmatisch	5-8 %	schwere muskuläre Symptomatik, hohe CK Werte; wenig extramuskuläre Manifestationen, hohe Malignomrate, assoziiert mit Statineinnahme
Myositis-assoziierte Antikörper				
SS-A/Ro52/ Ro60 SS-B/La	Overlap Myositis	nukleär [19]	SS-A: bis zu 19 % in IIM, 25 % in OM SS-B: 7 % in IIM, 12 % in OM. Ro52 häufig koexistent mit tRNA Synthetase Ak (v.a. Jo-1)	Assoziation mit SLE, Systemischer Sklerose oder Sjögren Syndrom. Ro52 in Myositis häufiger als Ro60. Ro52 und Jo-1 Positivität in einem Individuum: höheres Risiko für schwere interstitielle Lungenerkrankung, schlechtere Prognose
U-snRNP (U1RNP, U2RNP)	Overlap Myositis	nukleär	10 %	assoziiert mit MCTD, SLE und systemischer Sklerose
PM/Scl	Overlap Myositis	nukleär	8 %	assoziiert mit Overlap Syndrom, typischerweise mit SSC; oft Lungen-dominanter Verlauf
Ku	Overlap Myositis	nukleär	20-30 % in OM	assoziiert mit Overlap, v. a. SSC und SLE; hohe ILD Rate
cN1A (Zuordnung wird diskutiert)	Einschlusskörpermyositis	zytoplasmatisch [16,11]	30-50 % in IBM	auch in anderen Kollagenosen (bis zu 30 % positiv in SLE oder Sjögren Syndrom). IBM: schwerer Krankheitsverlauf, höhere Mortalitätsrate

tool to support diagnosis of myositis. *J Intern Med* 280:8-23.

9. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al (2006) A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 54:3682-3689.

10. Sato S, Hoshino K, Satoh T, et al (2009) RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 60:2193-2200.

11. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, et al (2017) A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. *Clin Rev Allergy Immunol* 52:1-19.

12. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al (2011) Autoantibodies against

3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 63:713-721.

13. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al (2014) Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. *Medicine (Baltimore)* 93(3):150-157.

14. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, et al (2012) Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum* 64:4087-4093.

15. Mammen AL (2014) Necrotizing myopathies: beyond statins. *Curr Opin Rheumatol* 26:679-683.

16. Larman HB, Salajegheh M, Nazareno R, et al (2013) Cytosolic 5'-nucleotidase 1A

autoimmunity in sporadic inclusion body myositis. *Ann Neurol* 73:408-418.

17. Pluk H, van Hove BJ, van Dooren SH, et al (2013) Autoantibodies to cytosolic 5'-nucleotidase 1A in inclusion body myositis. *Ann Neurol* 73:397-407.

18. Schmidt J (2018) Current Classification and Management of Inflammatory Myopathies. *J Neuromuscul Dis* 5:109-129.

19. Op De Beéck K. (2012) Antinuclear antibody detection by automated multiplex immunoassay in untreated patients at the time of diagnosis. *Autoimmun Rev* 12:137-43.

20. Allenbach Y, Benveniste O, Goebel HH, et al (2017) Integrated classification of inflammatory myopathies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 43:62-81.

Thorsten Füreder, Wien

Checkpoint Inhibitoren

Aus der Sicht des Onkologen

Die Anfänge der Immuntherapie in der Onkologie reichen zurück bis ins 19. Jahrhundert, als der amerikanische Chirurg William Coley Tumore mit einer Mischung von abgetöteten Bakterien erfolgreich behandelte. Beobachtungen, dass immundefiziente Mäuse eine höhere Inzidenz an Tumoren zeigen und dass sowohl HIV infizierte als auch organtransplantierte Patienten ein deutlich höheres Risiko haben an malignen Tumoren zu erkranken, unterstreichen die Bedeutung eines intakten Immunsystems zur Krebsvorbeugung. Der Vorgang der Immunüberwachung bzw. des sogenannten „immunoeditings“ ist ein Prozess, der sich in 3 Phasen unterteilen lässt. In der Eliminationsphase gelingt es dem Immunsystem Tumore erfolgreich zu eliminieren, während in der Equilibriumsphase ein Gleichgewicht zwischen Tumorwachstum und Elimination herrscht. Diese Phase kann mehrere Jahre andauern, jedoch können selektionierte Tumorzellen dem Immunsystem entkommen und die „Escape“ Phase einleiten, in der es zu unkontrolliertem Tumorwachstum kommt. Indem Tumorzellen Zytokine wie Interleukin 6 und -10 oder TGF beta sezernieren und Checkpoint Proteine wie Programmed Death Ligand 1 (PD-L1) exprimieren, wird eine immun-suppressive Umgebung geschaffen.

Behandlung mittels Chemotherapie oder Bestrahlung kann die Expression von PD-L1 auf Tumorzellen zusätzlich hinaufregulieren. Trotz intensiver Forschung war es jedoch bis vor wenigen Jahren nicht möglich, die Erkenntnisse, die man aus der molekularen Charakterisierung des Immunsystems bzw. der Tumorimmunologie gewonnen hatte, in der klinischen Praxis anzuwenden. Zytokin Therapien mit z. B. hoch dosiertem Interleukin 2 waren zwar in einzelnen Tumorentitäten wie dem Nierenzellkarzinom wirksam, jedoch beschränkte sich der Effekt auf eine sehr kleine Anzahl an Patienten und ist mit teilweise schweren Nebenwirkungen vergesellschaftet. Die Einführung bzw. die Zulassung von Checkpointinhibitoren (CPI) hat die Onkologie in den letzten Jah-

ren revolutioniert, und heutzutage ist die Immuntherapie mit dieser Substanzklasse neben der Chirurgie, der Strahlentherapie und der systemischen Chemo- bzw. zielgerichteten Therapie eine etablierte Säule im Armamentarium des Onkologen.

Checkpointinhibitoren in der Klinik

Im klinischen Alltag werden derzeit PD-L1 (Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab), Programmed Cell Death (PD-1) (Pembrolizumab, Nivolumab und Cemiplimab) und Cytotoxic T-Lymphocyte-associated Protein 4 (CTLA-4) (Ipilimumab) Inhibitoren eingesetzt und sind in Österreich zugelassen. Die Anzahl der Tumorentitäten, die mit CPI behandelt werden können, hat sich in den letzten Jahren vervielfacht. Die

Zur Person



© Felicitas Matern

Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Thorsten Füreder

Klinische Abteilung für Onkologie
 Universitätsklinik für Innere Medizin I
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Gürtel 18-20
 1090 Wien
 E-Mail: thorsten.fuereder@meduniwien.ac.at

Ansprechmuster auf diese Therapien, das Nebenwirkungsprofil und die offene Biomarkerfrage zur Patientenselektion sind die interessantesten Aspekte, die sich durch die Behandlung mittels CPI in der Onkologie derzeit stellen und sollen hier kurz beleuchtet werden.

Ansprechmuster, Überlebenskurven und Implikationen

Die Überlebenskurven von Patienten, die CPI in randomisierten klinischen Studien erhalten haben, weisen einige Besonderheiten auf: 1) In sehr vielen Tumorentitäten zeigt sich ein „crossing of the curves“. Das bedeutet, dass die Überlebenskurven im Vergleich zur Standardtherapie zu Beginn oft steil abfallen und man den Eindruck gewinnt, dass die Standardtherapie initial besser ist. Mit zunehmender Behandlungsdauer kreuzt die CPI Kurve jedoch die Standardtherapiekurve und die Überlegenheit der Immuntherapie tritt zu Tage. Ursache dieses Phänomens ist, dass ein Teil der Patienten primär resistent auf CPI ist und in der Tat nicht von dieser Therapie profitiert (Abb. 1). 2) Am Ende der Überlebenskurve bildet sich oftmals ein Plateau im sogenannten „tail of the curve“ (Abb. 2). In der Klinik bedeutet das, dass wir eine Patientenpopulation sehen, die im Gegensatz zu Chemotherapie oder zielgerichteter Therapie langfristig von CPI profitiert und teilweise über mehrere Jahre bei metastasierter Tumorerkrankung überlebt. Folglich korrelieren auch die klassischen Surrogatendpunkte, die in

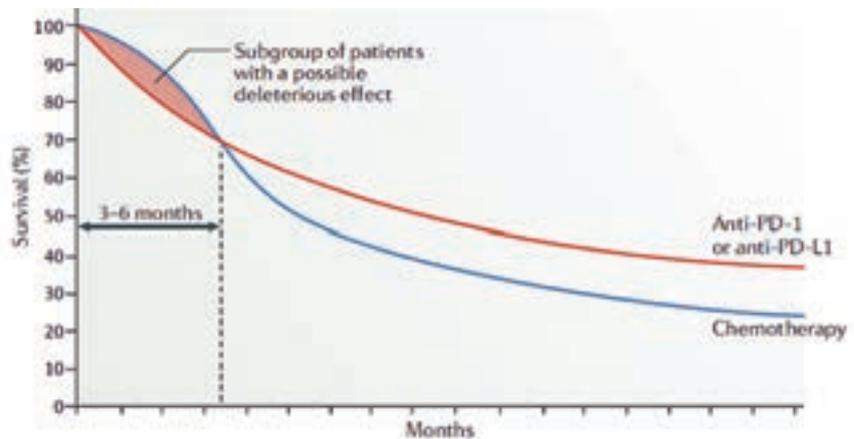


Abb. 1: Kreuzen der Überlebenskurven unter CPI Therapie. Aus [1]. Reprinted by permission from Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41571-018-0111-2>

der Onkologie verwendet werden, wie das „progressionsfreie Überleben“ (PFS) oft nicht mit dem Gesamtüberleben bei Patienten, die mit CPI behandelt wurden. 3) Eine radiologische Progression bedeutet nicht unbedingt, dass der Patient nicht von CPI Therapie profitiert. Im Gegenteil, wir sehen – je nach Tumorentität mit unterschiedlicher Häufigkeit – das Phänomen der Pseudoprogression. Das heißt, dass radiologisch initial ein Tumorwachstum beschrieben wird, obwohl der Patient sich klinisch sogar verbessern kann. Korrelat ist das Einwandern von Lymphozyten in den Tumor, wodurch es zu einer scheinbaren Zunahme des Tumolvolumens kommen kann. Um diesem Phänomen zu begegnen, wurden von Seiten der Radiologie neue Kriterien zur Beurteilung des Ansprechens festgelegt (iRECIST) und zu-

mindest eine zweite Bildgebung gefordert, um die Progression zu bestätigen.

Nebenwirkungen bei CPI Therapie

Das Nebenwirkungsprofil der CPI stellt eine besondere Herausforderung dar. Einerseits treten schwere Nebenwirkungen unter PD-(L)1 selten auf (ca. 5% der Fälle), andererseits können diese Nebenwirkungen bei inadäquater oder zeitverzögerter Behandlung letal sein. Die Inzidenz von schweren Nebenwirkungen ist bei CTLA-4 Therapie oder Kombinationstherapien jedoch deutlich höher (z. B. 33% Grad 3/4 Nebenwirkungen in der Kombination Ipilimumab/Nivolumab im Lungenkarzinom). Da diese Nebenwirkungen das gesamte System des Körpers betreffen können (Pneumonitis, Colitis, Hepatitis, Myokarditis, Arthritis, Endokrinopathien...), ist sowohl die Kenntnis der Leitlinien zu deren Management (ESMO oder ASCO Leitlinien) als auch eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit sowie Schulung des Patienten und der niedergelassenen Kollegen essentiell. Interessanterweise korreliert sowohl das Vorhandensein einer CPI assoziierten Nebenwirkung als auch die Anzahl der Nebenwirkungen positiv mit dem Ansprechen auf die Therapie bzw. mit dem Gesamtüberleben. Diese Patienten sind oftmals im oben beschriebenen „tail of the curve“. Das bedeutet für den klinischen Alltag, dass auch und gerade Patienten mit metastasierter Tumorerkrankung, die sich mit CPI assoziierten schweren Nebenwirkungen oftmals in reduzierten AZ präsentieren, intensiverer immunsuppressiver Therapie bedürfen statt das Konzept „best supportive care“ anzuwenden, wobei die Differentialdiagnose zu anderen (infektiologischen) Ursachen eine Herausforderung darstellen

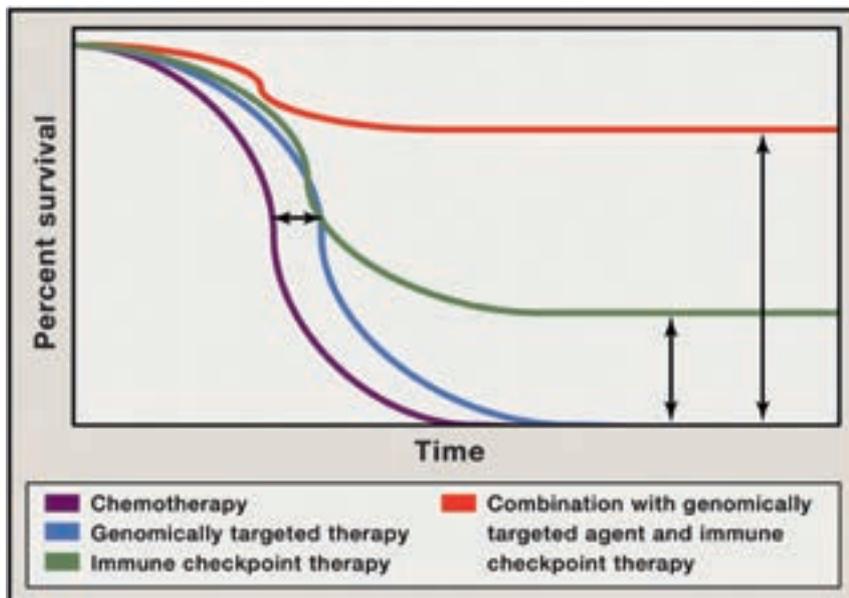


Abb. 2: Ein Teil der Patienten profitiert langfristig von CPI Therapie (tail of the curve). Aus [2]. Reprinted by permission from Elsevier. Open Archive. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.03.030>

kann. Abschließend sei betont, dass eine immunsuppressive Therapie, die aufgrund einer (suszipierten) Nebenwirkung verabreicht wird, den Therapieerfolg nicht beeinträchtigt und die Indikation großzügig gestellt werden sollte, wenn eine schwere CPI Nebenwirkung als Differentialdiagnose im Raum steht.

Biomarker

Eine große Herausforderung stellt die primäre und auch sekundäre Resistenz auf CPI Therapie dar. Der Großteil der onkologischen Patienten spricht nicht auf die Therapien an. Ein verlässlicher prädiktiver Biomarker zur Identifikation der Patienten existiert nicht. Je nach Tumorentität sprechen zwar Patienten mit hoher PD-L1 Expression eher auf die Therapie an als PD-L1 negative Patienten, jedoch sehen wir paradoxerweise auch in PD-L1 negativen Patienten durchaus „long term responder“. Die Gründe für diese Beobachtung sind zahlreich: 1) Jeder in der Klinik verwendete CPI wurde mit einem anderen kommerziellen diagnostischen PD-L1 Antikörper Klon entwickelt. Diese Klone sind nicht immer vergleichbar, und ein PD-L1 negativer Tumor kann sich PD-L1 positiv zeigen, wenn die Immunhistochemie mit einem anderen Klon durchgeführt wird. Das macht die Studienergebnisse schwer ver-

gleichbar. 2) Das immunologische Tumor-„microenvironment“ ist komplex, heterogen und interagiert mit der Tumorzelle selbst, die wiederum einem Selektionsdruck ausgesetzt ist und ebenfalls die Immunantwort moduliert, indem z. B. alternative Checkpoints aktiviert werden.

Aus diesem Grunde wurden alternative Biomarker wie die Tumormutationslast (tumor mutational burden oder TMB) als Surrogat für die Anzahl der Neoantigene und somit der Immunogenität des Tumors evaluiert. Obwohl retrospektive Ergebnisse vielversprechend waren und TMB mit dem Ansprechen und teilweise PFS korreliert, konnte dieser Biomarker noch nicht prospektiv validiert werden.

Ein sehr valider prädiktiver Biomarker ist das Vorhandensein einer sogenannten Mikrosatelliteninstabilität (MSI). MSI Tumore sprechen gut auf CPI an, was dazu geführt hat, dass der CPI Pembrolizumab in den USA als erste Substanz unabhängig von der Tumorentität zugelassen wurde, wenn MSI im Tumor vorliegt. Die Häufigkeit dieser Mutation liegt zwar bei Kolonkarzinomen bei bis zu 20%, ist aber außerhalb des Gastrointestinaltraktes eher selten.

Ausblick und Zusammenfassung

Obwohl die Therapie mit CPI in der Onkologie nun etabliert ist, sind einige Heraus-

forderungen zu meistern. Insbesondere ist es wichtig, dass die Anzahl der Patienten, die von CPI profitieren, erhöht werden kann. Um das zu erreichen, werden derzeit vor allem Kombinationsstrategien verfolgt wie z. B. a) Kombination mit anderen CPI neben der PD-(L1) Achse wie TIM3 oder LAG3, b) Kombination mit klassischer Chemotherapie oder zielgerichteter Therapie, c) Kombination mit Strahlentherapie und d) Kombination mit anderen immunologisch wirksamen Therapien wie onkolytischen Viren, IDO Inhibitoren oder auch adoptive T-Cell Therapie („CART-Zellen“). Die Tatsache, dass wir nun erstmals Patienten sehen, die trotz metastasierter Erkrankung viele Jahre überleben, stimmt jedoch optimistisch und beweist, dass immunonkologische Ansätze eine zentrale Rolle in der Therapie von onkologischen Erkrankungen spielen. ■

LITERATUR

1. Champiat S, Ferrara R, Massard C, et al (2018) Hyperprogressive disease: recognizing a novel pattern to improve patient management. *Nat Rev Clin Oncol* 15(12):748-762.
2. Sharma P, Allison JP (2015) Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell* 161:205-214.

Claudia Oppenauer, Wien, und Valerie Nell-Duxneuner, Ludwigstorf und Baden; im Namen des Arbeitskreises Rehabilitation der ÖGR

Rehabilitation bei rheumatoider Arthritis

Wie wird ihr Stellenwert gesehen?

Rheumatologische Erkrankungen haben enorme volkswirtschaftliche Folgen. Als Grund für vorzeitige Pensionen inklusive Erwerbsunfähigkeit liegen die Krankheiten des Bewegungsapparates nach den psychischen Erkrankungen an zweiter Stelle und sind der dritthäufigste Grund für Krankmeldungen in Österreich [1].

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung, an der rund 70.000 bis 80.000 Menschen in Österreich leiden, die zumeist in Schüben verläuft. Während die Erkran-

kung noch vor 20 Jahren in vielen Fällen zu Destruktionen und ausgeprägten Funktionsverlusten führte, konnte der Einsatz neuer Medikamente wie Biologika oder auch synthetische Basistherapien den Krankheitsverlauf deutlich verbessern und den Fokus der Rehabilitation auf Aktivität, Krankheitsmanagement und PatientInnen-Edukation verschieben. Nichtsdestotrotz sind auch heute noch die Verbesserung der Krankheitsaktivität und der Schmerzen sowie Prävention von Folgeschäden und der Erhalt der Arbeitsfähigkeit die primären

Ziele der RA Rehabilitation. Studien belegen, dass aktive Bewegungstherapie bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen Muskelmasse und Muskelkraft sowie letztendlich die körperliche Ausdauer steigern und so auch präventiv gegenüber sekundären Erkrankungen wie Adipositas, Diabetes oder Herz-Kreislaufkrankungen wirken kann. Außerdem konnte gezeigt werden, dass körperliche Aktivität einen entzündungshemmenden Prozess auslöst und die Anzahl entzündungshemmender Mediatoren wie IL-10 und IL-1RA erhöht

Zur Person



Mag.ª Dr.ª Claudia Oppenauer
 Institut für Outcomes Research
 Medizinische Universität Wien
 Währinger Straße 18-20
 1090 Wien
 E-Mail: claudia.oppenauer@meduniwien.ac.at

Zur Person



Prim.ª Priv.-Doz.ª Dr.ª Valerie Nell-Duxneuner
 Klinikum Peterhof der NOEGKK
 Forschungsstelle Epidemiologie rheumatischer Erkrankungen
 LB Institut für Arthritis und Rehabilitation
 Sauerhofstraße 9-15
 2500 Baden
 E-Mail: valerie.nell-duxneuner@noegkk.at

Survey veröffentlicht. Neben den soziodemographischen und beschreibenden Daten zur Person wurden insgesamt zwei Themenblöcke erfragt: [1] Die Relevanz der Rehabilitation in Bezug auf verschiedene Interventionen, [2] der Stellenwert von Rehabilitationsmaßnahmen für die RA PatientInnen hinsichtlich verschiedener Erkrankungszeitpunkte.

Ergebnisse

Insgesamt nahmen 129 Personen (50 % männlich, 50 % weiblich) aus ganz Österreich an der Befragung teil. Davon sind 12 Personen Mitglieder des AK Rehabilitation. Der Großteil der TeilnehmerInnen waren FachärztInnen (FÄ) für Innere Medizin mit Zusatzfach Rheumatologie (n = 66; 51,6 %), und FÄ für Innere Medizin (n = 15; 11,5 %), weiters FÄ für Physikalische Medizin mit Zusatzfach Rheumatologie (n = 14; 10,9 %), Health Professionals (n = 13; 10,2 %), AllgemeinmedizinerInnen (n = 11; 8,6 %) und sonstige Berufsgruppen bzw. WissenschaftlerInnen (n = 7; 5,5 %) und FÄ für Orthopädie (n = 2; 1,6 %). Die Mehrheit der Befragten (80 %) ist bereits mehr als fünf Jahre in der klinischen Betreuung von PatientInnen mit RA tätig und arbeitet zum Großteil (51 %) im stationären Bereich.

Der Vergleich beider Gruppen zeigt, dass sich die Bewertungen des AK Rehabilitation von den weiteren ÖGR Mitgliedern nur geringfügig unterscheidet (Tab. 1): Für beide Gruppen haben ergo- und physiotherapeutische Bewegungstherapie, gefolgt von Fingerübungen und Gelenkschutzmaßnahmen sowie Patientenschulungen

[2]. Kernstück der RA Rehabilitation sind folglich ergo- und physiotherapeutische Maßnahmen neben diätologischen, psychologischen und pflegerischen Maßnahmen sowie krankheitsspezifischen Informationen und Beratungen. Empirische Studien wie die EXTRA-Studie konnten bereits die Wirksamkeit von Rehabilitationskonzepten belegen: PatientInnen erzielten signifikant bessere Funktionscores, hatten weniger Schmerzen, eine geringere Krankheitsaktivität sowie höhere Selbstwirksamkeit als die Kontrollgruppe [3].

Ziel der vorliegenden Studie ist es, Meinungen und Einstellungen von Rehabilita-

tionsexperten des Arbeitskreises Rehabilitation der ÖGR zum Thema Stellenwert und Relevanz der Rehabilitation bei PatientInnen mit rheumatoider Arthritis (RA) zu erheben und darzustellen, inwieweit sich die Einschätzungen des Arbeitskreises (AK) zu den weiteren Mitgliedern der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie (ÖGR) unterscheiden.

Methoden

Im Rahmen einer Initiative des AK Rehabilitation der ÖGR wurden verschiedene Fragen ausgearbeitet und in einem Online

TABELLE 1
Ergebnisse Themenblock 1

Beurteilung der Relevanz bestimmter Maßnahmen und Interventionen in der Rehabilitation von RA PatientInnen von 0 (keine Relevanz) bis 10 (höchste Relevanz)	AK Rehabilitation			ÖGR Mitglieder		
	Ranking	MW	SD	Ranking	MW	SD
Ergo- und Physiotherapeutische Bewegungstherapie	1	9,2	1,03	1	9,4	1,00
Erlernen von Fingerübungen und Gelenkschutzmaßnahmen	2	8,5	1,73	2	9,0	1,51
Schulung/Information über die Erkrankung/Behandlung	3	8,3	2,14	3	8,4	2,05
Unterstützung durch PsychologInnen im Umgang mit der Erkrankung	4	7,5	2,15	4	7,8	2,10
Optimierung der medikamentösen Schmerztherapie	5	7,3	2,09	6	7,4	2,49
Begleitende Schulung durch Diätologen	6	6,8	2,69	7	6,3	2,77
Versorgung mit Schienen und Hilfsmitteln	7	6,7	2,87	5	7,7	2,29
Anwendung ergänzender passiver Therapien (Thermo- und Elektrotherapie)	8	5,3	1,49	8	6,0	2,71
Einstellung bzw. Umstellung einer bestehenden Basistherapie	9	4,8	3,35	9	5,3	3,52

Quelle: Mag.ª Dr.ª Claudia Oppenauer

TABELLE 2

Ergebnisse Themenblock 2

Beurteilung des Nutzens für RA PatientInnen zu verschiedenen Erkrankungszeitpunkten 0 (keine Relevanz) bis 10 (höchste Relevanz)	AK Rehabilitation			ÖGR Mitglieder		
	Ranking	MW	SD	Ranking	MW	SD
PatientInnen mit Funktionseinschränkung	1	8,4	1,50	1	8,6	1,69
In den ersten Jahren der Erkrankung	2	7,3	2,38	2	7,43	2,30
In den ersten Monaten nach Diagnosestellung	3	7,3	2,00	4	6,2	3,20
Von einer regelmäßigen Rehabilitation im Abstand weniger Jahre	4	6,9	2,57	3	7,3	2,46
Nach einem Schub der Erkrankung	5	5,2	2,51	5	5,6	2,64
Effektivität der Rehabilitation bei PatientInnen, die im letzten Jahr eine Rehabilitation absolviert haben		7,7	1,43		7,1	1,91

Quelle: Mag.^a Dr.ⁱⁿ Claudia Oppenauer

zu krankheits- und therapiespezifischen Themen die höchste Relevanz. Alleine die Reihenfolge der Plätze 5–7 variiert zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Während die Versorgung mit Schienen und Hilfsmitteln bei den AK Rehabilitation Mitgliedern ins letzte Drittel der Relevanzreihung fällt, nimmt die gleiche Maßnahme bei den ÖGR Mitgliedern den Platz 5 ein.

Bei der Beurteilung des Stellenwerts von Rehabilitation für RA PatientInnen zu spezifischen Zeitpunkten (Tab. 2) verlaufen die Einschätzungen beider Gruppen ebenfalls ähnlich. Hier zeigt sich lediglich eine Verschiebung der Plätze 3–4 bei den Punkten „Rehabilitation nach Diagnosestellung“ und „regelmäßige Rehabilitation im Abstand weniger Jahre“. Der AK Rehabilitation hat die Relevanz der Rehabilitation nach Diagnosestellung wichtiger eingeschätzt, als die regelmäßige Rehabilitation im Abstand weniger Jahre. Insgesamt schätzen beide Gruppen die Effektivität von Rehabilitationsmaßnahmen hoch ein.

Diskussion

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass sich die AK Mitglieder nur minimal von den anderen Mitgliedern der ÖGR in ihren Einschätzungen bezüglich Relevanz und Stellenwert der Rehabilitation unterscheiden. Folglich kann angenommen werden, dass insgesamt Rehabilitationsmaßnahmen bei RA behandelnden ÄrztInnen und Gesundheitsberufen anerkannt sind und auch ein guter Wissenstand über Wirksamkeiten und Möglichkeiten in der Rehabilitation besteht. ■

Arbeitskreis Rehabilitation der ÖGR

Claudia Oppenauer, Institut für Outcomes Research, Medizinische Universität Wien

Elke Böttcher, Humanomed Zentrum Althofen

Gabriele Eberl, Kurzentrum Ludwigstorf und Institut für Rheumatologie der Kurstadt Baden

Albrecht Falkenbach, SKA der PVA Bad Ischl

Winfried Habelsberger, Ordensklinikum Linz

Johannes Kirchner, Thermenhof Warmbad Villach

Werner Kullich, Ludwig Boltzmann Department für Rehabilitation Saalfelden

Erich Mur, Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Universitätsklinikum Innsbruck

Monika Mustak-Blagusz, Versicherungsanstalt für Eisenbahnen und Bergbau

Christa Oliveira-Sittenthaler, SKA der PVA, Laab im Walde

Georg Stummvoll, Institut für Rheumatologie der Kurstadt Baden und Klinikum Malcherhof Baden

Christian Wiederer, Institut für Rheumatologie der Kurstadt Baden und Klinikum am Kurpark Baden

Harald Zeindler, Klinikum Bad Gastein

Valerie Nell-Duxneuner, Institut für Rheumatologie der Kurstadt Baden und Klinikum Peterhof der NÖGKK Baden mit Ludwig Boltzmann Department für Epidemiologie rheumatischer Erkrankungen

LITERATUR

- Hauptverband der österr. Sozialversicherungsträger (2018)** Statistisches Handbuch der österreichischen Sozialversicherung – Stand Oktober 2018. <http://www.bva.at/cdscontent/load?contentid=10008.596118&version=1540284283>. Letzter Aufruf 06.11.2019.
- Benatti FB, Pedersen BK (2015)** Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol* 11(2):86-97.

- Manning VL, Hurley MV, Scott DL, et al (2014)** Education, self-management, and upper extremity exercise training in people with rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 66(2):217-227.

Rheumatologische Versorgung in Österreich

Gegenwart und Zukunftsperspektive

Das Rollenbild und die Therapiemöglichkeiten der internistischen Rheumatologen haben sich in den vergangenen 20 Jahren deutlich verändert. Während in den 1990iger Jahren für die Behandlung von entzündlich rheumatischen Erkrankungen ausschließlich synthetische Basistherapeutika wie Gold, Salazopyrin, Methotrexat und Leflunomid zur Verfügung standen, wurde um die Jahrtausendwende mit den sogenannten Biologika eine völlig neue Substanzgruppe zur Behandlung zugelassen. Biologika haben die Behandlung entzündlich rheumatischer Erkrankungen revolutioniert. Während man sich früher mit den vorhandenen Basistherapeutika damit zufriedengeben musste, die Zahl der synovial geschwollenen Gelenke zu halbieren, ist seit Einführung biologischer Basistherapeutika die Remission das erklärte und mögliche Ziel [1, 2]. Für die Behandlung der axialen Spondyloarthritis stand damit erstmalig in der Geschichte der Rheumatologie eine effektive medikamentöse Basistherapie zur Verfügung [1]. Auch in der Kinderrheumatologie, Dermatologie und Gastroenterologie sind Biologika längst etablierte Medikamente. Biologika haben in der Behandlung schwerer Verlaufsformen von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen oder von Plaque Psoriasis eine zentrale Stellung eingenommen. Selbst in der Schwangerschaft werden Patientinnen erfolgreich mit Biologika behandelt [3]. Das Leben vieler, ja fast aller Patienten wurde erleichtert und deutlich verbessert, eine ambulante bzw. eine Betreuung im niedergelassenen Bereich ist in den meisten Fällen problemlos möglich.

Beginn und Überwachung einer medikamentösen Behandlung

Allerdings ist die Behandlung von Patienten mit entzündlich rheumatischen Erkrankungen für die betreuenden Ärzte viel komplexer und aufwendiger geworden. Es sind derzeit dreizehn biologische und drei targeted synthetische DMARDs für die Behandlung entzündlich rheumatischer Erkrankungen zugelassen; weitere werden in Kürze folgen. Wesentlich ist die Aufklärung

Zur Person



© Sandra Gemeir

Dr. Rudolf Puchner, MSc MBA
 Freyung 19
 4600 Wels
 E-Mail: rudolf.puchner@cc-net.at

über Wirkungen und Nebenwirkungen der verordneten Medikamente und die Sensibilität auch für seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen nicht nur zu Beginn, sondern auch nach mehrmonatiger und jahrelanger Verordnung. Eine regelmäßige Überwachung mit klinischen und serologischen Kontrollen in zumindest dreimonatigen Intervallen ist während der gesamten Behandlung unumgänglich [1, 4].

Bedingungen für optimale Versorgung

Seit geraumer Zeit wissen wir, dass bei rheumatoider Arthritis das Fortschreiten der Erkrankung durch einen frühzeitigen Behandlungsbeginn verzögert und im besten Fall auch verhindert werden kann. Idealerweise sollte innerhalb von drei Monaten eine Behandlung begonnen werden (window of opportunity) [5-7]. Zur Früherkennung rheumatischer Erkrankungen dienen Awareness-Kampagnen, die auf die Krankheit Rheuma aufmerksam machen. Durch die gute Zusammenarbeit zwischen österreichischer Rheumaliga und österreichischer Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) konnte im Herbst 2018 ein gemeinsames Projekt entwickelt und durchgeführt werden, der „Rheumabus on Tour“. Gemeinsam fuhren Rheumatologen und Mitglieder der Selbsthilfegruppe fünf Tage lang mit einem Bus durch 4 Bundesländer, informierten, berieten und untersuchten rund 650 interessierte Personen in Einzelgesprächen über muskuloskeletale Erkrankungen [8].

Für einen raschen Therapiebeginn ist vor allem auch eine gute Zusammenarbeit mit den Ärzten für Allgemeinmedizin notwendig, die üblicherweise die ersten Ansprechpartner für Patienten mit muskuloskeletalen Beschwerden sind [4]. Zudem brauchen wir eine höhere Zahl von Rheumatologen als früher, um die Einrichtung von Akutbegutachtungssprechstunden zu gewährleisten und um die Wartezeiten in den Ambulanzen und Ordinationen verringern zu können [9, 10].

Das Durchschnittsalter österreichischer Rheumatologen beträgt derzeit ca. 53 Jahre. Innerhalb der nächsten 15 Jahre wird davon ca. die Hälfte in Pension gehen. In Österreich gibt es derzeit 50 rheumatologische Ausbildungsstellen, davon 47 als Vollzeitstelle; des Weiteren vier volle Ausbildungsplätze in Südtirol [11]. Im Schnitt beenden acht Rheumatologen pro Jahr ihre Ausbildung.

Die Rheuma Summer School

Im Sommer 2017 wurde von 3 Vorstandsmitgliedern der ÖGR die Rheuma Summer School in Saalfelden ins Leben gerufen, ein aufwändiges und ambitioniertes Projekt mit dem Ziel, Medizinstudenten höherer Semester mit dem Fach Rheumatologie vertraut zu machen und den einen oder anderen für eine vertiefte Ausbildung zu begeistern. Durch die Unterstützung der Industrie konnte bisher die Veranstaltung für die Studenten kostenlos angeboten werden. Rheumatologen aus ganz Österreich erklärten sich bereit, im Rahmen der Summer School den Studierenden unentgeltlich theoretisch

sche und praktische Inhalte der Rheumatologie und Rehabilitation zu vermitteln. Heuer haben wir das dritte Mal die Summer School in Saalfelden abgehalten. Rund die Hälfte der Studierenden ist in der Folge unserer Einladung zur ÖGR Jahrestagung gefolgt. Bereits 2017 und 2018 konnten 9 TeilnehmerInnen für wissenschaftliche Projekte bzw. die rheumatologische Ausbildung gewonnen werden [12].

Wie viele internistische Rheumatologen braucht Österreich?

Um die Anzahl der Rheumatologen zu erhöhen, müssen neben einer genügenden Anzahl von Ausbildungsstellen und einer entsprechenden medizinisch fachlichen Attraktivität auch genügend wirtschaftliche Anreize vorhanden sein.

Ein aktueller systematischer Review [13] zeigte europaweit sehr ungleiche Schätzungen des Bedarfs an Rheumatologen in Bezug auf die Bevölkerung. Die Ergebnisse der meisten Modelle bewegten sich im Bereich von 2 Rheumatologen pro 100.000 Einwohner (z. B. Deutschland, kalkuliert für 2008) [14].

Es gibt in Österreich derzeit ca. 215 internistische Rheumatologen. Bei einer Bevölkerung von 8,739.806 im Jahr 2016 (Quelle Statistik Austria, erstellt am 22.10.2017) [15] entspricht das bundesweit 1 Rheumatologen auf 40.650 Einwohner [16]. Wir wissen aber aus den Daten einer von uns erstellten Umfrage, dass in Österreich ein kleiner Teil der Fachärzte für Innere Medizin mit dem Additivfach Rheumatologie nicht (mehr) oder nicht vorwiegend in der rheumatologischen Versorgung tätig ist und dass bei der Mehrzahl der Rheumatologen ein Teil ihrer Arbeitszeit von nicht rheumatologischen Patienten beansprucht wird.

Die Planung einer guten fachärztlichen Versorgung von Patienten mit rheumatischen Beschwerden ist von vielen zusätzlichen Einflüssen abhängig: naturgemäß

von der Demographie im Sinne einer zukünftigen Bevölkerungsentwicklung und von der Prävalenz rheumatischer Erkrankungen unter Berücksichtigung einer steigenden Lebenserwartung.

Wir wissen nicht, wer in den kommenden Jahren Patienten mit Osteoporose, degenerativen Gelenkerkrankungen und chronischen Schmerzsyndromen betreuen wird. Aktuell werden diese von ihren Hausärzten, Orthopäden, Neurologen und internistischen Rheumatologen behandelt. Wird sich in naher Zukunft das Zuweisungsverhalten der Ärzte verändern und werden sich die Versorgungsaufgaben der Rheumatologen erweitern [12]? All diese Aspekte sind bei der Planung rheumatologischer Versorgungsstrukturen zu bedenken und erschweren eine brauchbare prognostische Einschätzung. Eine aktuelle diesbezügliche Studie als Folge einer Befragung österreichischen Rheumatologen ist im Review-Prozess. Mit zwei Rheumatologen pro 100.000 Einwohner wird, vor allem wenn diese nicht im Vollzeitäquivalent rheumatologisch tätig sind, bei weitem nicht das Auslangen gefunden werden und eine adäquate Versorgung aufrechterhalten werden können.

Ein funktionierendes Schnittstellenmanagement zwischen Hausärzten und Rheumatologen und ein erleichterter und rascher Zugang zum Spezialisten sind jedenfalls wesentliche Säulen einer optimalen Versorgung von Patienten mit muskuloskelettalen Erkrankungen. Dafür benötigen wir eine entsprechende Anzahl von motivierten und gut ausgebildeten internistischen Rheumatologen. ■

LITERATUR

1. Puchner R (2017) Rheumatologie in der Praxis: Entzündliche Gelenkerkrankungen – mit Fallbeispielen. 3., überarb. Aufl. 2017, XV, 244 S. 31 Abb. Springer Verlag Deutschland, eBook: ISBN 978-3-662-53569-1. Hardcover: ISBN 978-3-662-53568-4.
2. Krüger K, Karberg K (2011) Treat-to-target aus der Perspektive der niedergelassenen Rheumatologie. Z Rheumatol 70(8):664-669.
3. Puchner A, Gröchenig HP, Sautner J, et al (2019) Immunosuppressives and biologics

during pregnancy and lactation: A consensus report issued by the Austrian Societies of Gastroenterology and Hepatology and Rheumatology and Rehabilitation. Wien Klin Wochenschr 131(1-2):29-44.

4. Puchner R, Edlinger M, Mur E, et al (2016) Interface Management between General Practitioners and Rheumatologists-Results of a Survey Defining a Concept for Future Joint Recommendations. PLoS One 11(1):e0146149.
5. Machold KP, Stamm TA, Nell VPK, et al (2007) Very recent onset rheumatoid arthritis: clinical and serological patient characteristics associated with radiograph progression over the first Years of disease. Rheumatology (Oxford) 46:342-349.
6. Nell VP, Machold KP, Eberl G, et al (2004) Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying, anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford) 43: 906-914.
7. van der Linden MP, le Cessie S, Raza K, et al (2010) Long-term impact of delay in assessment of patients with early arthritis. Arthritis Rheum 62(12):3537-3546.
8. Puchner R, Schaffer G, Sautner J, et al (2019) Rheumabus on Tour. Abstractband 49. Jahreskongress Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Dresden. <https://www.dgrh-kongress.de>. Abgerufen am 6.11.2019.
9. Gärtner M, Fabrizii JP, Koban E, et al (2012) Immediate access rheumatology clinic: efficiency and outcomes. Ann Rheum Dis 71(3): 363-368.
10. Puchner R, Kaiser W, Janetschko R, et al (2016) Efficacy and Outcome of Rapid Access Rheumatology Consultation: An Office-based Pilot Cohort Study. J Rheumatol 43(6):1130-1135.
11. www.rheumatologie.at. Abgerufen am 2. 11.2019.
12. Sautner J, Dejaco C, Puchner R (2019) ÖGR – Summer School – effiziente Initiative zur Förderung des rheumatologischen Nachwuchses. Abstractband 49. Jahreskongress Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh), Dresden. <https://www.dgrh-kongress.de>. Abgerufen am 6.11.2019.
13. Dejaco C, Lackner A, Buttgerit F, et al Matteson EL, Narath M, Sprenger M. Rheumatology work force planning in Western countries: A systematic literature review. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016 Dec;68(12):1874-1882. doi: 10.1002/acr.22894.
14. Kommission Versorgung (2008) Anhaltszahlen zum Bedarf an internistischen Rheumatologen, Kinderreumatologen, Akut-Krankenhausbetten und medizinischer Rehabilitation. Available at: <http://dgrh.de/anhaltszahlen00.html>.
15. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/index.html. Abgerufen am 22.10.2017.
16. Schirmer M, Puchner R (2018) Rheumatologie in Österreich. Z Rheumatol 77:286-289.

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Satellitensymposium im Rahmen der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation

Wann: Freitag, 29. November 2019, 09:30 – 10:30

Wo: Vortragssaal

Thema:

Das Kopf-an-Kopf-Rennen in der Rheumatologie H2H Studien – Relevanz für die tägliche Praxis (RA & PsA)

Vorsitz: J. S. Smolen (Wien)

Vortragende:

U. Müller-Ladner (Giessen)

R. Lunzer (Graz)



Taltz®: Head-to-Head-Studie bei aktiver Psoriasis-Arthritis

Die kürzlich publizierte SPIRIT-H2H-Studie ist der erste abgeschlossene Head-to-Head (H2H)-Vergleich zweier Biologika bei der Psoriasis-Arthritis. In dieser direkten Vergleichsstudie konnte die Überlegenheit des IL-17A-Inhibitors Ixekizumab (Taltz®) gegenüber dem TNF- α -Inhibitor Adalimumab bei dem Erreichen des primären Studienziels gezeigt werden. Hierbei handelt es sich erstmalig um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus dem gleichzeitigen Erreichen eines ACR50-Ansprechens sowie einer vollständig erscheinungsfreien Haut (PASI 100) an Woche 24 zusammensetzt. Auch die gute Verträglichkeit von Ixekizumab wurde mit den aktuellen Daten erneut bestätigt.¹

Die Psoriasis-Arthritis (PsA) ist eine chronische entzündlich-rheumatische Erkrankung mit sehr heterogenen Manifestationen.² Hierzu gehören neben der Gelenkentzündung verbunden mit Schmerzen, Schwellungen und Bewegungseinschränkungen häufig eine Plaque-Psoriasis der Haut und der Nägel.³ Die große Herausforderung in der Therapie der PsA liegt demnach in der Heterogenität ihrer Manifestationsformen. Ziel der Behandlung ist es, Patienten zugleich von den Gelenksymptomen und von den zusätzlich sehr belastenden weiteren Symptomen wie Schuppenflechte, Entesitis oder Daktylitis zu befreien.⁴

Überlegeneⁱ gleichzeitige Wirksamkeit auf Gelenke und Haut im direkten Vergleich mit Adalimumab

Die aktuell präsentierten Daten der SPIRIT-H2H-Studie zeigen eine signifikante Überlegenheit des IL-17A-Inhibitors Ixekizumab im direkten Vergleich mit dem TNF- α -Inhibitor Adalimumab bei der Behandlung aktiver Psoriasis-Arthritis nach csDMARD. Primärer Endpunkt der Studie war das gleichzeitige Erreichen eines ACR50-Ansprechens und einer vollständig erscheinungsfreien Haut (PASI 100) an Woche 24.¹ Unter Ixekizumab erreichten 36% der Patienten den kombinierten Endpunkt, unter Adalimumab 28% ($p < 0,05$ vs. ADA).¹

Auch die zwei wichtigsten sekundären Endpunkte wurden in Woche 24 erreicht. Bei der Betrachtung der einzelnen Studie-

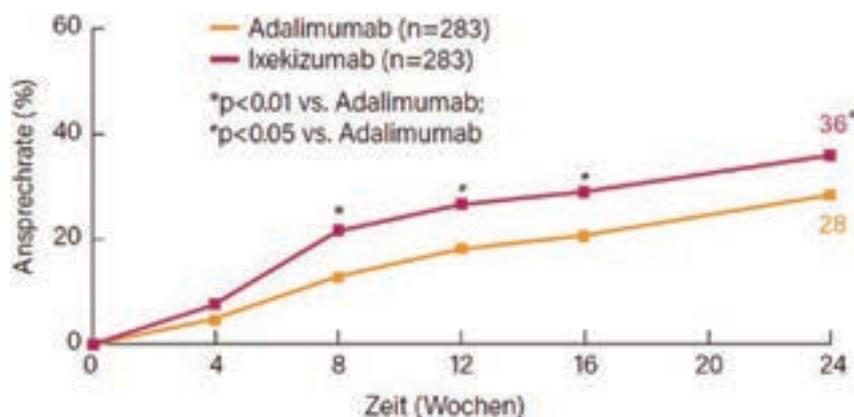


Abb. 1: Ixekizumab ist Adalimumab im gleichzeitigen Erreichen von ACR50 und PASI 100 signifikant überlegen¹

endpunkte konnte eine Nicht-Unterlegenheit beim ACR50-Ansprechen im Vergleich zu Adalimumab gezeigt werden. 51% der Patienten unter Ixekizumab (vs. 47% unter Adalimumab) erreichten nach 24 Wochen ein ACR50-Ansprechen.¹ Deutlich überlegen war Ixekizumab bei dem Erreichen einer vollständig erscheinungsfreien Haut (PASI 100): Nach 24 Wochen hatten unter Ixekizumab 60% der Patienten eine erscheinungsfreie Haut erreicht, gegenüber 47% der Patienten unter Adalimumab ($p \leq 0,01$ vs. ADA).¹

Auch die gute Verträglichkeit von Ixekizumab wurde mit den aktuellen Daten erneut bestätigt.¹

Umfassende Symptomkontrolle mit Ixekizumab

Im Rahmen der SPIRIT-H2H-Studie wurde die Wirksamkeit auch auf die bei PsA-Patienten häufig auftretende Entesitis untersucht. Ixekizumab zeigte auch hier eine signifikant stärkere Wirksamkeit als Adalimumab: Rund 57% der mit Ixekizumab behandelten Patienten erreichten in Woche 24 eine Remission ihrer Entesitisⁱⁱ, gegenüber 45% der Patienten unter Adalimumab.¹ Zudem konnte in rund 90% der Patienten, die zu Beginn der Studie unter Daktylitis litten, eine vollständige Remission der Daktylitis (LDI-B Score=0) erzielt werden (88% unter Ixekizumab vs. 93% unter Adalimumab)¹.

LITERATUR

1. Mease PJ et al. Ann Rheum Dis 2019; 78(Suppl2): A261
2. Coates LC et al. Semin Arthritis Rheum 2016; 46(3): 291–304
3. Boehncke et al. Dtsch Arztebl 2006; 103: 1455–1461
4. Lebwohl MG et al. J Am Acad Dermatol 2014;70(5): 871–881.e1-30
5. Aktuelle Taltz® Fachinformation
6. Assessment report EMA/CHMP/389874/2014 [online]. Stand: 29.09.2015. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003729/WC500183131.pdf [Zugriff: 08.01.2018]
7. Kim J und Krueger JG. Annu Rev Med 2017; 68: 255–269
8. Lubberts E. Nat Rev Rheumatol 2015; 11: 415–429

Über Taltz®

Ixekizumab ist ein monoklonaler IgG4-Antikörper, der speziell entwickelt wurde, um das proinflammatorische Zytokin IL-17A mit hoher Affinität und starker Spezifität zu binden.^{i,ii,1} IL-17A spielt eine Schlüsselrolle im Entzündungsprozess der Psoriasis-Arthritis und Plaque-Psoriasis.^{iii,iv} Ixekizumab ist in Europa seit April 2016 zur Behandlung von Erwachsenen mit mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis zugelassen, die für eine systemische Therapie in Frage kommen. ■



ⁱÜberlegenheit bei ACR50-Ansprechen und PASI 100 in Woche 24

ⁱⁱDefiniert als Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Entesitis Index=0.

ⁱⁱⁱIxekizumabs hohe Affinität zu IL-17A ist mit $KD < 3$ pM liegt etwa 50-100 mal höher als bei Secukinumab ($KD \sim 200$ pM).⁵ Ixekizumab bindet spezifisch an IL-17A und IL-17A/F.⁶

Interstitielle Lungenerkrankungen bei rheumatoider Arthritis (RA-ILD)¹

Rechtzeitig erkennen und zielgerichtet behandeln

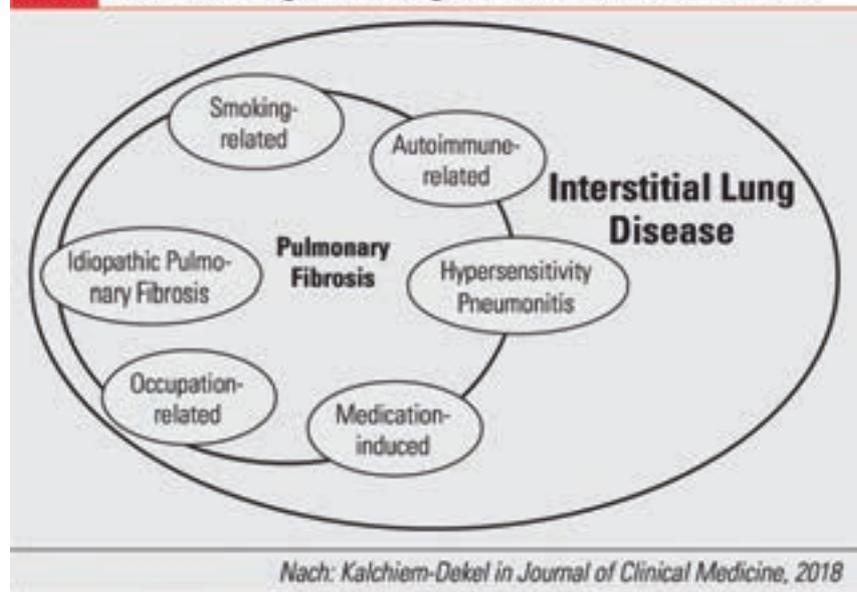
Interstitielle Lungenerkrankungen („interstitial lung disease“ - ILD) sind eine heterogene Gruppe von nichtinfektiösen Erkrankungen des Lungenparenchyms mit variablem Muster aus Entzündung und Fibrose. Ihre Ätiopathogenese ist sowohl von genetischen, immunologischen als auch von Umweltfaktoren dominiert. Daher müssen ILD von mehreren Blickwinkeln aus betrachtet werden (Abb. 1). Im Folgenden soll der Fokus auf die RA-ILD, die ILD im Rahmen einer rheumatoiden Arthritis gelegt werden.

Risikofaktoren, Mortalität und Prävalenz

RA-ILD sind neben kardiovaskulären Ereignissen und Infektionen ein signifikanter Risikofaktor für erhöhte Sterblichkeit bei PatientInnen mit RA.

Die RA-ILD beginnt meist in der 5. oder 6. Lebensdekade, also etwas früher als die idiopathische Verlaufsform der ILD, die ihren Altersgipfel in der 6. und 7. Lebensdekade hat. Männer sind häufiger von einer RA-ILD betroffen als Frauen. Aktiv- und Passivrauchen gilt als gemeinsamer Risikofaktor sowohl für RA als auch RA-ILD. Bei Seropositivität (Rheumafaktor oder ACPA) liegt eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine RA-ILD vor. Die Wahrscheinlichkeit, eine RA-ILD zu entwickeln, steigt zudem mit der Höhe des ACPA-Titers. Bei 34% der Patientinnen manifestierte sich die RA-ILD im Jahr vor bzw. im Jahr nach der Diagnose der rheumatoiden Arthritis. Aufgrund der alarmierenden Mortalitätsstatistik scheint eine erhöhte Aufmerksam-

Abb. 1: Interstitielle Lungenerkrankungen: ein multifaktorielles Geschehen



keit gegenüber ILD-Frühsymptomen in dieser Risikopopulation jedenfalls gerechtfertigt.

Screening

Bei RA-Patientinnen mit oben genannten Risikofaktoren sollte bei jeder Visite nach zunehmender Dyspnoe bei Belastung oder chronischem trockenem Husten gefragt werden. Auskultatorisch können „velcro crackles“, also ein Knistern wie beim Abziehen eines Klettverschlusses (engl.: „velcro“), hörbar sein. Das konventionelle Thorax-Röntgen ist wegen seiner geringen Sensitivität für den Nachweis der

SSc-ILD nicht geeignet und der HR-CT unterlegen; es bleibt der Differentialdiagnostik zum weitgehenden Ausschluss anderer Lungenerkrankungen vorbehalten. Darüber hinaus sollte eine Lungenfunktion und eine Messung der Diffusionskapazität der Lunge durchgeführt werden, da es im Frühstadium zu einer Verlängerung der Diffusionsstrecke des Sauerstoffs kommt. Diese entsteht durch eine entzündliche (zelluläre) Verdickung der Alveolarsepten oder durch eine Zunahme des Bindegewebes im Interstitium entlang des bronchovaskulären Bündels. In der Folge kommt es zu einer Abnahme der Compliance der Lunge und einer erhöhten Atemarbeit, die sich vor allem durch Belastungsdyspnoe äußert. In der Funktionsdiagnostik kann dieses Frühstadium durch die Belastungsblutgasanalyse oder eine verminderte Kohlenmonoxid-diffusionskapazität (DLCO), die ein Maß für die Qualität des Gasaustausches darstellt,

Zur Person



Dr.ⁱⁿ Lisa Hütter

2. Medizinische Abteilung – Zentrum für Diagnostik und Therapie rheumatischer Erkrankungen
Krankenhaus Hietzing mit Neurologischem Zentrum Rosenhügel
Wolkersbergenstraße 1
1130 Wien
E-Mail: lisa.huetter@wienkav.at

¹ Der Originalbeitrag *Interstitielle Lungenerkrankungen bei rheumatoider Arthritis (RA-ILD)*, ist als DFP-Beitrag erschienen in: „Fakten der Rheumatologie“, Ausgabe 3-2019, MedMedia Verlag und Mediaservice GmbH. Die Adaption erfolgt mit freundlicher Genehmigung des Verlages. 3 DFP-Punkte können erworben werden unter: www.diepunkteon.at/ra-ild

nachgewiesen werden. Später kommt es häufig zu einer restriktiven Lungenfunktion mit verminderter forcierter Vitalkapazität (FVC). Bei hochgradigem Verdacht auf eine ILD soll auch bei unauffälliger Lungenfunktion eine bildgebende Diagnostik mittels HRCT („high-resolution computed tomography“) erfolgen, denn im Frühstadium ist die funktionelle Vitalkapazität (FVC) oft noch normal.

Diagnose

Wie sollte bei Verdacht auf RA-ILD vorgegangen werden? Ein Vorschlag für ein diagnostisch therapeutisches Vorgehen gibt Abb. 2.

HRCT des Thorax als Goldstandard in der Diagnostik

Das HRCT („high-resolution computed tomography“) ist ein kontrastmittelfreies Schnittbildverfahren und somit bis auf eine vernachlässigbare Strahlenbelastung risikoarm. Für das Verständnis der Erkrankung sollte man sich zwei Dinge vor Augen halten: Erstens kann jedes ILD-Muster idiopathisch, aber auch in Zusammenhang mit Autoimmun- und Systemerkrankungen auftreten. Zweitens kann umgekehrt nicht von einem Muster auf die Ätiopathogenese geschlossen werden, wengleich bestimmte Assoziationen bestehen.

Differenzialdiagnostische Überlegungen

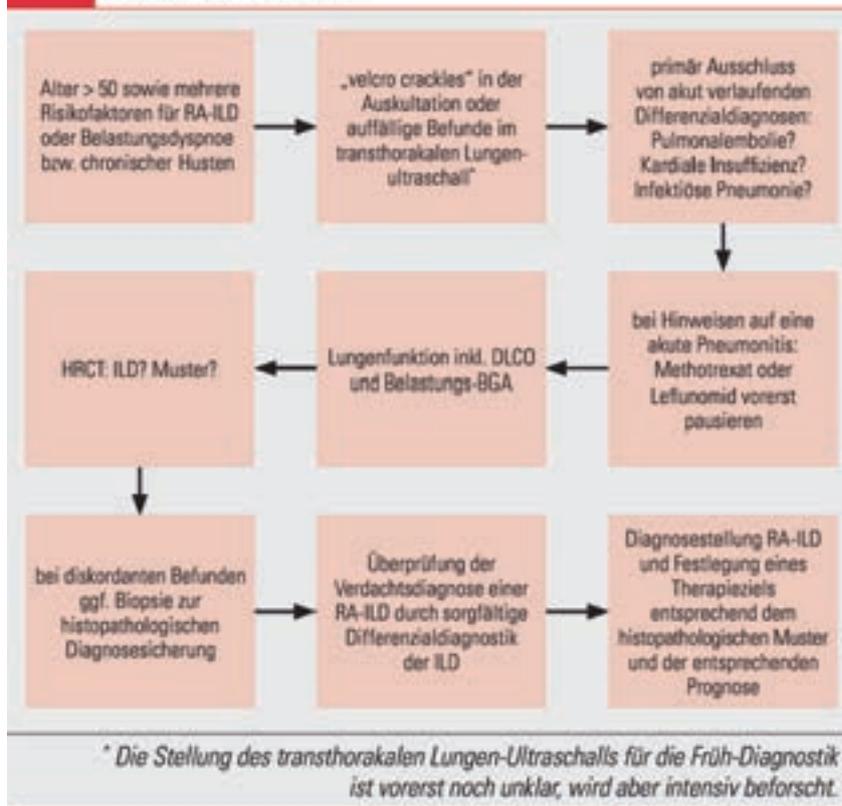
Es ist wichtig, nicht automatisch auf einen Zusammenhang mit der rheumatischen Grunderkrankung zu schließen, sondern die in der Tab. 1 gelisteten differenzialdiagnostischen Überlegungen anzustellen. Oft gelingt es daher bei unklaren Befundkonstellationen nur einem interdisziplinären ILD-Board mit Kolleginnen und Kollegen aus Rheumatologie, Radiologie, Pulmologie und Pathologie, eine zuverlässige Diagnose zu stellen. Wenn eine RA-ILD im Raum steht, ist es zudem gerechtfertigt, die primäre RA-Diagnose nochmals zu hinterfragen.

Einen Überblick über differenzialdiagnostische Maßnahmen (Labortests wie apparative Untersuchungen) gibt Tab. 2.

Biopsie nur Second-line in der Diagnostik: hohes periinterventionelles Risiko

Die RA-ILD kann analog zur idiopathischen Lungenfibrose histopathologisch

Abb. 2: Vorschlag für ein diagnostisch therapeutisches Vorgehen bei Verdacht auf RA-ILD



verschiedene Muster und Verläufe annehmen. Üblicherweise wird bei atypischen Mustern oder diskordanten Befunden eine Biopsie angestrebt. Entscheidend ist, dass an der richtigen Stelle biopsiert wird, um einen aussagekräftigen Befund zu bekommen. Die klassische bronchoskopische Biopsie hat mit einer diagnostischen Ausbeute von 20-30 % einen niedrigen Stellenwert. Der Goldstandard, die chirurgische (oder VATS-gesteuerte) Lungenbiopsie, ist oft nachrangig, da die Mortalität bei 1,6 % im elektiven Setting sowie bei 16 % in der Akutsituation einer ILD bei rheumatischen Erkrankungen liegt. Bei RA-ILD und eindeutigen HRCT-Mustern wird daher oft auf eine Biopsie verzichtet. Eine Bronchoskopie mit transbronchialer Kryobiopsie kann mitunter eine gute Option sein, da die diagnostische Ausbeute bei dieser Methode bei rund 80 % liegt und das periinterventionelle Risiko gering ist.

Wichtige Differenzialdiagnosen bei RA-Patientinnen: medikamentenassoziiert?

Methotrexat (MTX) kann in seltenen Fällen (<1%) eine dramatisch verlaufende Pneumonitis auslösen. Diese tritt häufig zu Beginn einer MTX-Therapie auf: in 50 % der

Fälle innerhalb der ersten 6-8 Monate, sich außerdem durch trockenen Husten, Fieber und Dyspnoe. Die Abgrenzung der MTX-Pneumonitis von einer Infektion bzw. einer akut verlaufenden RA-ILD, zum Beispiel einem diffusen Alveolarschaden (engl.: diffuse alveolar damage, DAD) ist oft schwierig. Im Verdachtsfall muss MTX abgesetzt und eine hochdosierte Steroidtherapie versucht werden. Häufig sind die typischen bilateralen pulmonalen Infiltrate dadurch reversibel. Eine MTX-Reexposition sollte unter allen Umständen vermieden werden, da die Mortalität 50 % beträgt. Im Gegensatz zur Pneumonitis konnten chronische Lungenschädigungen durch MTX bisher nicht nachgewiesen werden. Bei den früher beschriebenen Fällen dürfte es sich um eine RA-ILD gehandelt haben. Bei Verwendung von Anti-TNF-Präparaten kam es laut einigen Fallserien wenige Wochen nach Therapiebeginn zu einer subakut bis chronisch verlaufenden ILD. Oft waren diese Veränderungen nach Absetzen des Anti-TNF-Präparates reversibel, jedoch war die Mortalität in den irreversiblen Fällen mit 29 % sehr hoch. Jedenfalls wurden bei RA-Patientinnen unter Anti-TNF-alpha-Therapie mehr Exazerbationen berichtet als unter Tocilizumab- und Abatacept-Therapie.

TABELLE 1

Anamnese zur Differenzialdiagnostik bei Verdacht auf ILD

- (Belastungs-)Dyspnoe oder trockener Husten?
- Schleichender oder plötzlicher Beginn?
- Begleitende Angina Pectoris (DD KHK)?
- B-Symptome? Gewichtsabnahme oder Fieberschübe? (DD Lymphom)
- Symptome im HNO-Bereich? (DD Vaskulitis)
- Klinische Hinweise auf eine andere rheumatische Erkrankung?
- Bestehen HIV, Hepatitis, CED, Psoriasis oder Lymphom? (in seltenen Fällen auch mit ILD assoziiert)
- Aktiv- und Passivrauchen?
- Schimmelpilz-Exposition? (DD exogen-allergische Alveolitis?)
- Kontakt zu Vögeln? (DD exogen-allergische Alveolitis?)
- Berufsanamnese: Silikose? Asbestose? (Risikofaktor für ILD)
- Malignom-Anamnese? St. p. Chemotherapie oder Bestrahlung?
- Medikamentenexposition als Auslöser für Lungenveränderungen?
 - Amiodaron
 - Bleomycin
 - Salicylate
 - Anti-TNF-alpha (widersprüchliche Datenlage: Auslöser für ILD-Manifestation bei RA-PatientInnen? Zeitlicher Zusammenhang mit Exposition?)
 - Methotrexat — DD Pneumonitis (Fieber, Husten, bilaterale Infiltrate, zeitlicher Zusammenhang mit Exposition?)
 - Leflunomid — selten mit Pneumonitis assoziiert

TABELLE 2

Differenzialdiagnostik der ILD: Labortests und apparative Untersuchungen

- Labordiagnostik: Blutbild, Differenzialblutbild, Blutkulturen und Autoimmunlabor, Eosinophilie? ANA, dsDNA, ANCA, Myositis-Antikörper (auch seltene), RF, CCP-AK, Immunglobuline, Ferritin, C3, C4, B2-Mikroglobulin, 3-mal 2 Blutkulturen
- spezifische IgG-Antikörper im Serum bei V. a. exogen-allergische Alveolitis
- evtl. Calprotectin im Stuhl; Hamsediment, Protein/Kreatinin und Albumin/Kreatinin im Spontanharn
- HRCT mit Schichtdicke < 1,5 mm in In- und Expiration (evtl. auch in Bauchlage, um hydrostatische Veränderungen zu minimieren)
- transbronchiale Kryobiopsie oder chirurgische (VATS-gestützte) Lungenbiopsie, empfohlen bei inkonklusiven Befunden
- evtl. bronchoalveoläre Lavage:
 - Ausschluss einer infektiösen Genese bzw. bei unklaren Mustern eventuell hilfreich
 - CD4/CD8-Ratio > 3,5 als spezifischer Hinweis auf Sarkoidose
 - Eosinophilie in BAL als Ausdruck einer bronchopulmonalen Aspergillose oder bei Medikamentennebenwirkungen (z. B. Salicylate)
- Begleitende radiologische Veränderungen, die auf eine sekundäre Lungenfibrose hinweisen?
 - Pleura-Plaques (DD Asbestose)
 - dilatierter Ösophagus (DD Kollagenose)
 - Pleuraergüsse oder Pleuraverdickung (Kollagenose/DD Neoplasie)
 - stark vergrößerte Lymphknoten (DD Neoplasie, Sarkoidose)
- ECHO: Hinweise auf (primäre oder sekundäre) pulmonale Hypertonie?
 - evtl. Links-/Rechtsherzkatheter zur Diagnosesicherung und weiteren Differenzierung

Demgegenüber gab es jedoch in den großen Registerstudien kein Sicherheitssignal einer erhöhten ILD-Inzidenz unter Anti-TNF-Alpha. Vorerst sollte daher bei Vorliegen einer ILD unter Abwägung der (potenziellen) Risiken eine Anti-TNF-Therapie vermieden und auf andere DMARDs zurückgegriffen werden (siehe unten).

Prognose und Verlauf

Eine zielgerichtete Therapie sollte abhängig vom histopathologischen bzw. thoraxradiologischen Muster der RA-ILD, der Aktivität der Arthritis und der Komorbiditäten erfolgen. So ist zum Beispiel eine RA-UIP mit einer deutlichen schlechteren Prognose verbunden, als eine RA-NSIP und erfordert auch eine unterschiedliche therapeutische Herangehensweise. Daher sollten die therapeutischen Ziele den Subgruppen der RA-ILD angepasst werden: reversible entzündliche Muster sollten zur Rückbildung gebracht werden und chronisch-fibrotische Prozesse sollten zum Stillstand gelangen. Im Intervall ist eine HRCT-Kontrolle zur Beurteilung des Therapieansprechens sinnvoll. Regelmäßige lungenfunktionelle Kontrollen und Beurteilung der DLCO sind sinnvoll. Eine Abnahme des FVC %-Soll um zehn Prozentpunkte ist ein Alarmzeichen, da der Verlust des funktionellen Lungenvolumens ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität ist. Ebenso kann eine Abnahme der Diffusionskapazität um 15 Prozentpunkte eine prognostisch relevante Verschlechterung bedeuten.

Im Fall einer akuten respiratorischen Verschlechterung sollten RA-ILD-PatientInnen eine HRCT plus CT-Angiografie der Pulmonalarterien erhalten. Milchglastrübungen als Ausdruck einer Exazerbation der ILD sowie eine akute Pulmonalembolie müssen ausgeschlossen werden.

Fazit und offene Fragen

Die RA-ILD betrifft rund 10 % unserer Patientinnen mit rheumatoider Arthritis. In diesem Jahr wurde daher innerhalb der ÖGR ein Arbeitskreis für Lungenbeteiligung bei rheumatischen Erkrankungen gegründet. Analog zum bewährten Format der ILD-Boards treten Kolleginnen und Kollegen aus Rheumatologie, Pulmologie, Radiologie und Pathologie zusammen, um österreichische Guidelines zum Screening und zur Therapie der RA-ILD zu erarbeiten. Durch zahlreiche Initiativen der Fachgesellschaften und rheuma-

tologischen Zentren im In- und Ausland steigt die Awareness für das Problem der ILD bei RA.

Die Zusammenarbeit mit der Arbeitsmedizin ist ebenfalls eine wesentliche Stütze, da bekannt ist, dass eine Asbest- und Feinstaubexposition (Pneumokoniosen) ein Auslöser für eine ILD sein kann. Wissenschaftlich zu klären ist außerdem, ob der Schweregrad der ILD mit der Krankheitsaktivität der rheumatoiden Arthritis oder anderen krankheitsassoziierten Faktoren korreliert. Zudem brauchen wir eine multizentrische Zusammenarbeit, um die Therapieoptionen mit klinischen Studien abzusichern. ■

WEITERFÜHRENDE LITERATUR

Hylgaard C, Hilberg O, Pedersen AB et al (2017) A population-based cohort study of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: comorbidity and mortality. *Ann Rheum Dis* 76(10):1700-1706.

Olson A (2011) *Am J Respir Crit Care Med*.

Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, et al (2014) Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics--a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)* 53(9):1676-1682.

Solomon JJ, Ryu JH, Tazelaar HD, et al (2013) Fibrosing interstitial pneumonia predicts survival in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease (RA-ILD). *Respir Med* 107(8):1247-1252.

Correia CS, Briones MR, Guo R, et al (2019) Elevated anti-cyclic citrullinated peptide antibody titer is associated with increased risk for interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 38(4):1201-1206.

Doyle TJ, Dellaripa PF (2017) Lung Manifestations in the Rheumatic Diseases. *Chest* 152(6):1283-1295.

Leuschner G, Neurohr C (2018) What rheumatologists can learn from pneumologists. *Z Rheumatol* 77(6):477-483.

Cottin V, Crestani B, Cadranel J, et al (2017) French practical guidelines for the diagnosis and management of idiopathic pulmonary fibrosis - 2017 update. Full-length version. *Rev Mal Respir* 34(8):900-968.

Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, et al (2018) Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 6(2):138-153.

Sheth JS, Belperio JA, Fishbein MC, et al (2017) Utility of Transbronchial vs Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Suspected Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Chest* 151(2):389-399.

Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, et al (2016) In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med* 193(10):1161-1167.

Ittikhar IH, Alghothani L, Sardi A, et al (2017) Transbronchial Lung Cryobiopsy and Video-assisted Thoracoscopic Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Disease. A Meta-analysis of Diagnostic Test Accuracy. *Ann Am Thorac Soc* 14(7):1197-1211.

Conway R1, Low C, Coughlan RJ, et al (2014) Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheumatol* 66(4):803-812.

Keysser G (2011) Methotrexate toxicity. Myths and facts. *Z Rheumatol* 70(2):108-113.

Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al (2011) Interstitial lung

disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum* 41(2):256-264.

Nakashita T, Ando K, Kaneko N, et al (2014) Potential risk of TNF inhibitors on the progression of interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *BMJ Open* 4(8):e005615.

Wolfe F, Caplan L, Michaud K (2007) Rheumatoid arthritis treatment and the risk of severe interstitial lung disease. *Scand J Rheumatol* 36(3):172-178.

Herrinton LJ, Harrold LR, Liu L, et al (2013) Association between anti-TNF- α therapy and interstitial lung disease. *Pharmacoeconomic Drug Saf* 22(4):394-402.

Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al (2003) Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 168(5):543-548.

Jegal Y, Kim DS, Shim TS, et al (2005) Physiology is a stronger predictor of survival than pathology in fibrotic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 171(6):639-644.

Ley B, Collard HR, King TE Jr (2011) Clinical course and prediction of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 183(4):431-440.

King TE Jr, Mortenson RL (1992) Cryptogenic organizing pneumonitis. The North American experience. *Chest* 102(1 Suppl):8S-13S.

Lazor R, Vandevonne A, Pelletier A, et al (2000) Cryptogenic organizing pneumonia. Characteristics of relapses in a series of 48 patients. The Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies „Orphelines“ Pulmonaires (GERM“O“P). *Am J Respir Crit Care Med* 162(2 Pt 1):571-577.

Capobianco J, Grimberg A, Thompson BM, et al (2012) Thoracic manifestations of collagen vascular diseases. *Radiographics* 32(1):33-50.

MacDonald SL, Rubens MB, Hansell DM, et al (2001) Nonspecific interstitial pneumonia and usual interstitial pneumonia: comparative appearances at and diagnostic accuracy of thin-section CT. *Radiology* 221(3):600-605.

Tsubamoto M, Müller NL, Johkoh T, et al (2005) Pathologic subgroups of nonspecific interstitial pneumonia: differential diagnosis from other idiopathic interstitial pneumonias on high-resolution computed tomography. *J Comput Assist Tomogr* 29(6):793-800.

Park IN, Jegal Y, Kim DS, et al (2009) Clinical course and lung function change of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 33(1):68-76.

Fernández-Díaz C, Loriceira J, Castañeda S, et al (2018) Abatacept in patients with rheumatoid arthritis and interstitial lung disease: A national multicenter study of 63 patients. *Semin Arthritis Rheum* 48(1):22-27.

Md Yusof MY, Kabia A, Darby M, et al (2017) Effect of rituximab on the progression of rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: 10 years' experience at a single centre. *Rheumatology (Oxford)* 56(8):1348-1357.

Rojas-Serrano J, Herrera-Bringas D, Pérez-Román DI, et al (2017) Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease (RA-ILD): methotrexate and the severity of lung disease are associated to prognosis. *Clin Rheumatol* 36(7):1493-1500.

Khanna D, Denton CP, Lin CJF, et al (2017) Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis* 77(2):212-220.

Tsuchiya Y, Takayanagi N, Sugiura H, et al (2011) Lung diseases directly associated with rheumatoid arthritis and their relationship to outcome. *Eur Respir J* 37(6):1411-1417.

Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al (2018) Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 198(5):e44-e68.

Seibold MA, Wise AL, Speer MC, et al (2011) A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 364(16):1503-1512.

Juge PA, Lee JS, Ebstein E, et al (2018) MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 379(23):2209-2219.

Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al (2014) Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 370(22):2071-2082.

King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al (2014) A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 370(22):2083-2092.

Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al (2019) Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 380(26):2518-2528.

Juge PA, Lee JS, Ebstein E, et al (2018) Supplement to: MUC5B promoter variant and rheumatoid arthritis with interstitial lung disease. MUC5B Promoter Variant and Rheumatoid Arthritis with Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 379(23):2209-2219.

Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Raghu G, Anstrom KJ, et al (2012) Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 366(21):1968-1977.

DMARD Therapien und Arthrose

Bisher keine Erfolgsgeschichte

Die Osteoarthritis wurde und wird generell als „degenerative“ Gelenkerkrankung oder „Knorpelverschleißkrankung“ angesehen, wobei es durch übermäßige/falsche Belastung (z. B. durch Traumata), oder durch den Alterungsprozess zu einem Zusammenbruch der Knorpelintegrität kommt. Das könnte etwa mit einer Materialermüdung gleichgesetzt werden. Dieser dann „abgenutzte“ und geschädigte Knorpelbelag bedingt in weiterer Folge das Abrutschen des biochemischen Fließgleichgewichtes in Richtung eines katabolen Zustandes, der das Fortschreiten der Erkrankung begünstigt. Die von Knorpelzellen synthetisierten Entzündungsbotenstoffe und andere Signalmoleküle führen letztlich auch zur Entstehung des Arthroseschmerzes. In fortgeschrittenem Stadium kommt schließlich eine nicht zu vernachlässigende Funktionseinschränkung hinzu.

Pathophysiologie

Etwas spitz formuliert würde das bedeuten, dass viel Bewegung unweigerlich zur Arthroseentstehung führt. Die oben beschriebene, wahrscheinlich älteste Arthroseentstehungstheorie, auch bekannt als „wear and tear“-Theorie, beinhaltet auf der einen Seite viel Richtiges, auf der anderen Seite gibt es noch mehr Faktoren, die zur Arthroseentstehung beitragen, als Belastung und Alter. Zudem dürfen die inflammatorische Komponente und die Beteiligung anderer Gelenkstrukturen abseits des Knorpelgewebes (Synovia, Knochen), die hier eine große Rolle spielen, nicht vergessen werden. Viele Studien wiesen die gesteigerte Produktion von unterschiedlichsten pro-inflammatorischen Zytokinen, sowie gewebedegradierenden Enzymen in osteoarthrotischen Geweben nach. Folglich ist der angloamerikanische Begriff „Osteoarthritis“ sicherlich treffender, als die hierzulande gebräuchliche Bezeichnung „(Osteo)Arthrose“.

Heute ist die Theorie, dass es im präarthrotischen Gelenk zu einer Inflammation kommt, die letztlich für die Schädigung des Gelenkes verantwortlich ist,

Zur Person



Assoc. Prof. Priv.-Doz. Dr. Klaus Bobacz

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

durchaus anerkannt, wenngleich sie von Vielen als kontroversiell angesehen wird. Sicher ist jedoch, dass die durchaus messbare Konzentration an Zytokinen und anderen Molekülen weitaus niedriger ist, als bei den klassischen prädominant entzündlichen Arthritiden, wie die rheumatoide Arthritis. Worüber man sich zudem einig ist, ist die Tatsache, dass der Auslöser der Osteoarthritis, der mitunter die Inflammation bedingen könnte, weiterhin unbekannt ist. Da die Erkrankung ein sehr heterogenes Bild zeigt, mit unterschiedlichsten Onset-Zeitpunkten, unterschiedlichster Krankheitsdauer und unterschiedlichster Ausprägung, mag es verschiedene Osteoarthritis-Subtypen geben.

Phänotypen

Grob könnte man vier große phänotypische Gruppen zusammenfassen, die jeweils ähnliche Hintergrundrisiken bergen, die die Osteoarthritis-Entstehung begünstigten:

1. Post-traumatische-Osteoarthritis mit lokaler Inflammation als Folge von aktivierten Mechanorezeptoren und konsekutiver Synovitis
2. Metabolisches Syndrom-Osteoarthritis mit einer systemischen niedriggradigen (low-grade) Inflammation
3. Alters-Osteoarthritis bedingt durch zelluläre Veränderungen und Entstehung eines sekretorischen inflammatorischen Phänotyps
4. Kristall-Osteoarthritis als Folge von Kristallablagerungen (v. a. Kalzium-Pyrophosphat, basisches Kalziumphosphat)

Keine klinische Verbesserung

Wie dem auch sei, die möglicherweise krankheitskritische inflammatorische Komponente hat eine Vielzahl an therapeutischen Interventionen nach sich gezogen, wobei vor allem die biologischen disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) in den letzten Jahren vermehrt auch bei der Osteoarthritis im Rahmen von Therapiestudien eingesetzt wurden. Randomisiert und kontrolliert getestet wurden vornehmlich Tumor-Nekrose-Faktor alpha- und Interleukin-1-Hemmer. Betrachtet man nun die Ergebnisse dieser Studien, so kommt man zum traurigen Schluss, dass keine der getesteten Substanzen eine Verbesserung (keine klinische Signifikanz vs. Placebo) des Gelenkschmerzes, als Surrogatmarker für die Krankheitsaktivität, herbeiführten.

Neben den bDMARDs wurden auch diverse synthetische DMARDs untersucht, aber auch hier blieben positive klinische Effekte aus. Eine Studie, die über klinische Verbesserungen bei Patienten mit Knie-Osteoarthritis unter Methotrexat berichtete, wurde aufgrund von Unregelmäßigkeiten bei der Datenaufarbeitung sogar zurückgezogen.

In Ableitung dieser Studienergebnisse stellt sich nun natürlich die Frage, ob die Inflammation tatsächlich eine wichtige Rolle in der Pathogenese der Osteoarthritis einnimmt. Das Versagen von DMARDs, sei es aus dem Chemielabor, sei es aus dem Bioreaktor, spräche dagegen. Eine mögliche Erklärung für das Therapieversagen wäre die oben angesprochene Hete-

rogenität der Erkrankung mit dem Schluss, dass unterschiedliche Osteoarthritis-Phänotypen therapeutisch unterschiedlich ansprechen. Auch mag die Vermutung, dass die Aufregulierung von pro-inflammatorischen Molekülen eher am Krankheitsbeginn („early osteoarthritis“) passiert und im Krankheitsverlauf abflacht, die negativen Studienergebnisse zumindest zum Teil erklären.

Wnt-Pathway

Auf der anderen Seite kann es sein, dass die Inflammation zwar auftritt, für die

Krankheitsentstehung aber ein weiterer Schritt nötig ist, wie beispielsweise die Aktivierung des Wnt-Pathways. Kurz zusammengefasst moduliert der Wnt-Pathway kritische Prozesse während der Entwicklung, dem Wachstum und der Gewebemöostase vor allem in Gelenken und Knochen. In den letzten Jahren wurde ein enger Zusammenhang einer überschießenden Aktivierung des Wnt-Pathway im Knorpelgewebe mit der Entstehung und der Ausprägung der Osteoarthritis gezeigt. Ob die osteoarthritische Inflammation diese Aktivierung begünstigt, eine ihrer Folgen ist, oder unabhängig davon ab-

läuft, bleibt vorerst ungeklärt. Jedenfalls erscheint die Wnt-Blockade eine vielversprechende Therapieoption zu sein. Klinische Studien hierzu sind dzt. im Laufen und die nahe Zukunft wird weisen, ob die Osteoarthritis-Therapie endlich zur Erfolgsgeschichte wird. ■

LITERATUR

Literatur beim Verfasser.

FACHKURZINFORMATION BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTEL:

Seractil 200 mg - Filmtabletten, Seractil 300 mg - Filmtabletten, Seractil forte 400 mg - Filmtabletten, Seractil akut 400 mg Pulver zur Herstellung einer Suspension

Zusammensetzung: Filmtablette: Eine Filmtablette enthält 200/300/400 mg Dexibuprofen. Hilfsstoffe: Tablettenkern: Hypromellose, mikrokristalline Cellulose, Carmellose Calcium, hochdisperses Siliciumdioxid, Talk, Filmüberzug: Hypromellose, Titandioxid (E-171), Glyceroltriacetat, Talk, Macrogol 6000. Pulver: Ein Beutel enthält 400 mg Dexibuprofen. Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: 2,4 g Saccharose. Hilfsstoffe: Saccharose, Zitronensäure, Orangenaroma, Saccharin, Hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat. **Anwendungsgebiete:** Seractil 200mg/300mg/ forte 400mg – Filmtabletten werden angewendet bei Erwachsenen. Zur symptomatischen Behandlung von - Schmerzen und Entzündungen bei Osteoarthritis/Arthrose, - Regelschmerzen (primäre Dysmenorrhoe), - leichten bis mäßig starken Schmerzen, wie Schmerzen des Bewegungsapparates, Kopf- oder Zahnschmerzen, schmerzhaften Schwellungen und Entzündungen nach Verletzungen, und zur kurzzeitigen symptomatischen Behandlung von - rheumatoider Arthritis, wenn andere, längerfristige Therapieoptionen (Basistherapie: Disease Modifying Antirheumatic Drugs, DMARDs) nicht in Betracht gezogen werden. Pulver: - Symptomatische Behandlung von Schmerzen und Entzündungen bei Osteoarthritis/Arthrose. - Akute symptomatische Behandlung von Regelschmerzen (primäre Dysmenorrhoe). - Symptomatische Behandlung leichter bis mäßig starker Schmerzen, wie Schmerzen des Bewegungsapparates oder Zahnschmerzen. **Gegenanzeigen:** Dexibuprofen darf nicht angewendet werden bei Patienten: - mit einer bekannten Überempfindlichkeit gegen Dexibuprofen, gegen andere NSAR oder gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. - bei denen Stoffe mit ähnlicher Wirkung (z.B. Acetylsalicylsäure oder andere NSAR) Asthmaanfälle, Bronchospasmen, akute Rhinitis, Nasenpolypen, Urtikaria oder angioneurotische Ödeme auslösen. - mit einer Vorgeschichte von gastrointestinalen Blutungen oder Perforationen, die im Zusammenhang mit einer vorhergehenden NSAR-Therapie steht. - mit bestehenden oder in der Vergangenheit wiederholt aufgetretenen peptischen Ulzera oder Blutungen (mindestens zwei voneinander unabhängige Episoden von nachgewiesener Ulzeration oder Blutung). - mit zerebrovaskulären oder anderen aktiven Blutungen. - mit aktivem Morbus Crohn oder aktiver Colitis ulcerosa. - mit schwerer Herzinsuffizienz (NYHA-Klasse IV). - mit schwerer Nierenfunktionsstörung (GFR < 30 ml/min). - mit schwerer Leberfunktionsstörung. - ab dem sechsten Monat der Schwangerschaft. **ATC-Code:** M01AE14. **Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig **Packungsgrößen:** 200 mg Filmtabletten: 30, 50 Stück 300/ forte 400 mg Filmtabletten: 10, 30, 50 Stück 10 Beutel pro Schachtel mit einem gelblichen Pulver. **Kassenstatus:** Tabletten: Green Box (400 mg 30 Stück; No Box). Pulver: No-Box **Zulassungsinhaber:** Gebro Pharma GmbH, A-6391 Fieberbrunn, **Stand der Information:** Juli 2015. Weitere Angaben zu Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Schwangerschaft und Stillzeit, Nebenwirkungen sowie Gewöhnungseffekten entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.

⚠ 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 4.8 der Fachinformation.

Fachkurzinformation

XELJANZ 5 mg Filmtabletten, XELJANZ 10 mg Filmtabletten,

Qualitative und Quantitative Zusammensetzung: Jede Filmtablette enthält 5 mg bzw. 10 mg Tofacitinib (als Tofacitinibcitrat). **Liste der sonstigen Bestandteile:** Tablettenkern: mikrokristalline Cellulose, Lactose-Monohydrat, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat (Ph. Eur.), Filmüberzug: Hypromellose 6CP (E 464), Titandioxid (E 171), Lactose-Monohydrat, Macrogol 3350, Triacetin (E 1518), Indigocarmin-Aluminiumsulfat (E 132) (nur 10-mg-Stärke), Brillantblau-FCF-Aluminiumsulfat (E 133) (nur 10-mg-Stärke). **Anwendungsgebiete:** Rheumatoide Arthritis: Tofacitinib ist in Kombination mit Methotrexat (MTX) indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven rheumatoiden Arthritis (RA) bei erwachsenen Patienten, die auf ein oder mehrere krankheitsmodifizierende Antirheumatika unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Tofacitinib kann als Monotherapie gegeben werden, wenn MTX nicht vertragen wird oder wenn eine Behandlung mit MTX ungeeignet ist (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5 der Fachinformation). Psoriasis-Arthritis: Tofacitinib ist in Kombination mit MTX indiziert zur Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene krankheitsmodifizierende antirheumatische (DMARD-) Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Colitis ulcerosa: Tofacitinib ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit mittelschwerer bis schwerer aktiver Colitis ulcerosa (CU), die auf eine konventionelle Therapie oder ein Biologikum unzureichend angesprochen haben, nicht mehr darauf ansprechen oder diese nicht vertragen haben (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile, aktive Tuberkulose (TB), schwere Infektionen wie z. B. Sepsis oder opportunistische Infektionen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), schwere Leberfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation), Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Die Anwendung von zweimal täglich 10 mg Tofacitinib ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen eine oder mehrere der folgenden Voraussetzungen zutreffen: Anwendung von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva oder einer Hormonersatztherapie, Herzinsuffizienz, früheres Auftreten von thromboembolischen Ereignissen, entweder als tiefe Venenthrombose oder als Lungenembolie, Vorliegen einer erblichen Gerinnungsstörung, Krebserkrankung, Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterziehen. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Immunsuppressiva, selektive Immunsuppressiva, ATC-Code: L04AA29. **Inhaber der Zulassung:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Brüssel, Belgien. **Stand der Information:** 06/2019. **Rezeptpflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Angaben zu besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstigen Wechselwirkungen, Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit und Nebenwirkungen entnehmen Sie bitte der veröffentlichten Fachinformation.**

IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GmbH, AT, Prinz-Eugen-Straße 8 – 10, 1040 Wien, Austria, Tel.: +43/1/330 24 15-0, Fax: +43/1/330 24 26; Internet: www.springer.at, www.SpringerMedizin.at; **Geschäftsführung:** Joachim Krieger, Juliane Ritt, Dr. Alois Sillaber; **Leitung Journale und Redaktionen:** Gabriele Hollnig; **Redaktion:** Prim. Dr. Herbert Kurz; **Redaktionssekretariat:** Susanna Hinterberger; **Produktion und Layout:** K&M Satz und Repro, Wiesbaden; **Leitung Verkauf Medizin:** Robert Seiwald; **Anzeigen:** Dipl.Tz. Elise Haidenthaler, Gabriele Popernitsch. Es gilt die Anzeigenpreisliste 2019; **Ercheinungsweise:** 10x jährlich; **Abonnement:** WMW-Skriptum ist eine Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift (WMW); Die aktuellen Preise finden Sie auf www.springer.com; **Verlagsort:** Wien; **Herstellungsort:** Linz; **Erscheinungsort:** Wien; **Verlagspostamt:** 1040 Wien P.b.; **ISSN Print:** 1613-3803; Band 16, Heft 11/2019; **Design:** Wojtek Grzymala; **Druck:** Friedrich Druck & Medien GmbH, 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 Nature. 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 Dosierungsanweisungen und Applikationsformen sind anhand anderer Literaturstellen oder der Packungsbeilage auf ihre Richtigkeit zu überprüfen. Der Verlag übernimmt hierfür keine Gewähr. **Eigentümer und Copyright-Inhaber:** © 2019 Springer-Verlag GmbH Austria, ein Teil von Springer Nature. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 15-16/2019.

Apremilast (Otezla®) bei aktiver Psoriasis-Arthritis

Vor allem Patienten mit moderater oder niedriger Krankheitsaktivität profitierten.

Otezla® mit dem Wirkstoff Apremilast, einem Phosphodiesterase4 (PDE 4)-Inhibitor, ist zugelassen für die Behandlung der aktiven Psoriasis-Arthritis (PsA) bei erwachsenen Patienten, die auf eine vorangegangene DMARD-Therapie unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben.¹

Nach Erfahrung von Ärzten, die insgesamt mehr als 250 Patienten mit Apremilast behandelt haben, profitieren bestimmte Patienten besonders von einer Therapie mit Apremilast – nämlich jene, die eine geringere Anzahl beteiligter Gelenke aufwiesen und ggf. von weiteren belastenden Manifestationen wie Enthesitis, Dactylitis oder Nagelbefall betroffen waren.*

Mit niedriger Gelenksanzahl wird zu meist oligoartikulärer Gelenksbefall mit weniger als 5 Gelenken oder ein geringgradige polyartikulärer Gelenksbefall beschrieben. Diese Beobachtungen stehen im Gegensatz zu den Zulassungsstudien von Biologika und Small molecules im Allgemeinen, wie auch von Apremilast im Speziellen, bei denen zu Baseline im Mittel oft mehr als 10 Gelenke der Patienten betroffen waren. Somit spiegelt die

Studienlage wie so oft nur bedingt das Patientenprofil in der klinischen Praxis wider.

Neue Analysen der Phase-III-Zulassungsstudien für Apremilast PALACE 1-3 bestätigen nun, dass jene Patienten, die zu Beginn eine moderate oder niedrige Krankheitsaktivität aufwiesen – gemessen mit dem cDAPSA – von der Behandlung mit Apremilast in größerem Maße profitierten gegenüber jenen, die eine höhere Krankheitsaktivität zu Baseline hatten. Dies zeigte sich neben der Krankheitsaktivität auch hinsichtlich der Anzahl geschwollener und schmerzempfindlicher Gelenke. Von jenen Patienten, die zu Baseline weniger betroffene Gelenke aufwiesen, hat jede/r Zweite das Therapieziel (niedrige Krankheitsaktivität oder Remission) erreicht.²

Therapieempfehlungen wie jene der EULAR richten ihr Therapieziel auf Remission oder, falls dieses Ziel nicht erreicht werden kann, auf das Erreichen einer niedrigen Krankheitsaktivität.³

In einer weiteren Analyse konnte gezeigt werden, dass vor allem Patienten mit moderater Krankheitsaktivität, bei denen bereits zu Woche 16 Remission

oder Low Disease Activity (LDA) erreicht wurde eine hohe Wahrscheinlichkeit hatten, auch nach 52 Wochen weiterhin in Remission oder Low Disease Activity zu sein. Ein Indikator, ob das Therapieziel bis Woche 52 bei gleichbleibender moderater Krankheitsaktivität von Baseline zu Woche 16 mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit noch erreicht werden konnte, war die Verbesserung des cDAPSA Scores in diesen ersten 16 Wochen um mindestens 30%.⁴

QUELLEN

- 1. Fachinformation Otezla.** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/otezla/otezla.htm> Stand 17.10.2019.
- 2. Coates LC.** Achievement of cDAPSA Low Disease Activity or Remission Is Associated with Control of Articular and Extra-articular Manifestations of Active PsA in Subjects Treated with Apremilast. ACR 2018; Chicago.
- 3. Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al.** European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis. 2016;75(3):499-510.
- 4. Mease P.** Probability of Achieving Low Disease Activity or Remission in Subjects with Active Psoriatic Arthritis Treated with Apremilast. Paper presented at: EULAR2019; Madrid.

* Data on file

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 diese nicht vertragen haben. Psoriasis: Otezla ist indiziert zur Behandlung der mittelschweren bis schweren chronischen Plaque-Psororiasis 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 B.V., Winthontlaan 6 N, 3526 KV Utrecht, Niederlande. **Zulassungsnummer:** EU/1/14/981/001. (10 mg/20 mg/30 mg Filmtabletten, Starterpackung), 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. **ATCCode:** 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: August 2019**

VERANSTALTUNGSHINWEIS

Satellitensymposium im Rahmen der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie & Rehabilitation

Wann: Freitag, 29. November 2019, 15.15 – 16.15

Wo: Vortragssaal

Thema:

Der moderate PSA-Patient, Mythos oder klinischer Alltag?

Vorsitz: Doz. Dr. Daniel ALETAHA (Wien)

Treat to target in der PsA – Was ist das Target? Was sagen die Therapieempfehlungen? – *Daniel Aletaha (Wien)*

Apremilast bei moderater PSA – *Johannes Grisar (Wien)*

