

Skriptum

Kongressjournal



Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation

24. und 25. November 2006, Wien

Wissenschaftliche Leitung:
UNIV.-PROF. DDR. MANFRED HEROLD, INNSBRUCK



Willkommen in Wien!

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,

Zum dritten Mal wird Ende November 2006 die wissenschaftliche Herbsttagung der österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation (ÖGR) zweitägig in dem mit öffentlichen Verkehrsmitteln gut erreichbaren Tech-Gate Vienna stattfinden. Dem steigenden Zustrom von jungen und in Ausbildung stehenden Ärztinnen und Ärzten entsprechend wird erstmals vor Beginn des eigentlichen wissenschaftlichen Programms ein Vor-Kongresskurs über Diagnose und Verlaufskontrollen in der Rheumatologie abgehalten.

Das vor 4 Jahren aufgestellte Konzept, die Jahrestagung der ÖGR zur Leistungsschau der österreichischen Rheumatologie aufzubauen, scheint allgemein angenommen zu werden. Die Zahl der jährlich eingesandten Posteranmeldungen nahm ständig zu und erreichte heuer den Höchststand mit 56 Posteranmeldungen. Die Thematik reicht von tierexperimenteller Grundlagenforschung über klinisch diagnostische und therapeutische Methoden bis zur kritischen Beurteilung von gängigen Bewertungssystemen von Krankheitsverläufen.

Die Erfahrungen der letzten Jahre mit jährlich zunehmenden Besucherzahlen lassen keinen Zweifel an der Notwendigkeit einer regelmäßigen nationalen wissenschaftlichen Tagung mit Schwerpunkt Rheumatologie.

Für die wissenschaftlichen Sitzungen konnte heuer als internationaler Gastsprecher Prof. Alan Tyndall aus Basel, Schweiz, gewonnen werden, der freundlicherweise eine Kurzfassung seines Vortrags für die vorliegende Sonderausgabe der Kongresszeitschrift „WMW-Skriptum“ zur Verfügung stellte. Daneben bringt die vorliegende Ausgabe auch einen Auszug der präsentierten Vorträge und wissenschaftlichen Arbeiten und bietet einen Überblick über das rege Behandeln von rheumatologischen Fragestellungen in Österreich.

Mit dem Wunsch auf eine erfolgreiche Tagung hoffen wir, dass die vorliegende Kongresszeitschrift eine informative Ergänzung zur Herbsttagung der ÖGR 2006 darstellt.



Univ.-Prof. DDr. Manfred Herold

Leiter der medizinisch-wissenschaftlichen Sektion der ÖGR



Wien – Tech Gate Vienna

**Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie und Rehabilitation
Wien – Tech Gate Vienna, 24. und 25. November 2006**

Primäre ZNS-Vaskulitis bei Kindern 6
J. BRUNNER, M. PRELOG UND L. B. ZIMMERHACKL | INNSBRUCK

Die Rolle der B-Zelle in der Rheumatologie 7
H.-P. BREZINSCHKE, K. BRICKMANN, T. DÖRNER, L. MARTINEZ-GAMBOA UND W. B. GRANINGER | GRAZ

Autoantikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin in der älteren Bevölkerung . . . 8
K. BRICKMANN, B. J. YAZDANI-BIUKI, E. STOISER, W. B. GRANINGER UND H.-P. BREZINSCHKE, | GRAZ

Antikörper gegen ein modifiziertes, zitruilliniertes Vimentin zur Diagnose der RA 9
C. DEJACO, W. KLOTZ, H. LARCHER, C. DUFTNER, M. SCHIRMER UND M. HEROLD | KLAGENFURT

Biologika in der Rheumatologie 10
C. DUFTNER, C. DEJACO, H. LARCHER, E. MUR, M. SCHIRMER UND M. HEROLD | KLAGENFURT

SLE-Lymphozyten und Zytokine 11
E. FEIERL | WIEN

Quantitative Variablen der Speicheldrüsenszintigraphie beim primären und sekundären Sjögren-Syndrom und dem nicht-immunologischen Sicca-Syndrom 12
S. EGGER, I. HURTL, B. IBI, P. PETERA, I. VIRGOLINI UND J. SMOLEN | BADEN

Verhalten von Biomarkern auf eine kurzzeitige Kortisontherapie bei Patienten mit aktiver RA 13
J. GRISAR, J. SMOLEN UND D. ALETAHA | WIEN

Einfluss der Einführung von TNF-Blocker auf den Gesundheitszustand der Patienten mit ankylosierender Spondylitis in der Bevölkerung 14
J. HERMANN, TH. MÜLLER, B. YAZDANI-BIUKI UND W. GRANINGER | GRAZ

EULAR-Empfehlungen für Diagnose und Therapie der Gicht 16
P. M. HAINDL UND B. F. LEEB | STOCKERAU

Fibromyalgie – Schmerz und Erschöpfung 17
G. LIND-ALBRECHT, K. ALTHUBER UND G. MAYERHOFER | BAD GASTEIN

Die Gabe von Antirheumatika vor elektiven operativen Eingriffen 18
H. PIERINGER, U. STUBY UND G. BIESENBACH | LINZ

Alterung des Immunsystems 20
M. PRELOG, L. M. ZIMMERHACKL UND J. BRUNNER | INNSBRUCK

Adult stem cell transplantation in rheumatic diseases 22
A. TYNDALL | BASEL

Rasburicase im akuten Gichtanfall 24
E. WIPFLER, C. DEJACO, M. GAUGG, M. KRIESSMAYR, C. DUFTNER UND M. SCHIRMER | KLAGENFURT

EDITORIAL 3
M. HEROLD | INNSBRUCK



IMPRESSUM

Herausgeber und Verleger: Springer-Verlag GesmbH, Wissenschaftliche Kommunikation, Sachsenplatz 4-6, 1201 Wien, Tel.: +43/1/330 24 15-256, Fax: +43/1/330 24 26-260; **Internet:** www.wikom.springer.at;
Leitung: Mag. Margarete Zupan; **Redaktion:** Dr. Herbert Kurz; **Redaktionelle Koordination:** Gabriele Hollinek; **Produktion:** Gabriele Popernitsch; **Anzeigenrepräsentanz:** Gertrude Rudolf (agentur RUDOLF).
Es gilt die Anzeigenpreisliste Nr. 3 (2006). **Erscheinungsweise:** 10x jährlich. **Verlagsort:** Wien. **Herstellungsort:** Wien. **Erscheinungsort:** Wien. P.b.b./Verlagspostamt: 1201 Wien. **Grafik und Layout:** Greiner & Greiner, 1050 Wien, Schlossgasse 10-12. **Druck:** Holzhausen Druck & Medien GmbH, 1140 Wien-Auhof, Holzhausenplatz 1; **ISSN:** 1613-3803
Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrags zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe fotomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, im Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten. 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 benützt werden dürfen. Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.
Eigentümer und Copyright-Inhaber: © 2006 Springer-Verlag/Wien; SpringerWienNewYork ist ein Unternehmen von Springer Science+Business Media. Beilage zur Wiener Medizinischen Wochenschrift 21–22/2006.

Primäre ZNS-Vaskulitis bei Kindern

Differentialdiagnose eines zerebralen Insultes

J. BRUNNER, M. PRELOG UND L. B. ZIMMERHACKL | PÄDIATRISCHE RHEUMATOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR PÄDIATRIE I, DEPARTMENT FÜR KINDER- UND JUGENDHEILKUNDE, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK



Dr. med. Dipl. oec. med. Jürgen Brunner

Ein zerebraler Insult stellt auch im Kindes- und Jugendalter eine Notfallsituation dar. Die jährliche Inzidenz beträgt etwa 3/100.000 (1). Eine ätiologische Klärung des Ereignisses muss dringend erfolgen, um durch eine adäquate Therapie ein Wiederholungsereignis und eine

Progredienz der Symptomatik möglichst zu verhindern. Die Differenzialdiagnose des zerebralen Insultes ist in Tabelle 1 dargestellt (2). In mehr als 50 % dieser Fälle besteht eine Vasculopathie, die häufig als Vaskulitis verifiziert werden kann. Die primäre ZNS-Vaskulitis (childhood primary angiitis of the central nervous system [cPACNS], isolierte ZNS-Angiitis, idiopathische granulomatöse Angiitis des ZNS) stellt ein eigenständiges Krankheitsbild im Rahmen der Vaskulitiden im Kindesalter dar (Tab. 2) (3). Der unterschiedliche klinische Verlauf führt zu einer Unterscheidung in einen progredient oder nicht progredienten Subtyp. Von der primären ZNS-Vaskulitis ist die sekundäre ZNS-Beteiligung bei systemischen Vaskulitiden abzugrenzen. Zu unterscheiden sind hiervon auch andere sekundäre ZNS-Vaskulitiden unterschiedlicher Ätiologie (Tab. 3) (4).

DEFINITION

Zur Diagnose einer primären ZNS-Vaskulitis sind folgende Kriterien erforderlich (5):

- ein erworbenes neurologisches Defizit, dessen Ätiologie durch Basisuntersuchungen nicht geklärt werden kann,
- typische angiographische oder histopathologische Befunde für eine PACNS sowie
- kein Anhalt für eine systemische Vaskulitis oder eine andere Ätiologie der angiographischen oder histopathologischen Veränderungen.

KLINISCHE MANIFESTATION

Die klinische Präsentation von Kindern mit primärer ZNS-Vaskulitis ist abhängig von der Länge, dem Grad und der Lokalisation der durch die Vaskulitis resultierenden Gefäßstenose. Die häufigsten Manifestationen sind akute, starke Kopfschmerzen und/oder ein fokales neurologisches Defizit. Auch eine akute Hemiparese, der

Tabelle 1: Differentialdiagnose des zerebralen Insultes im Kindesalter

- Antiphospholipidantikörpersyndrom
- Arterielle Hypertension
- Faktor-V-Leiden-Mutation
- Fibromuskuläre Dysplasie
- Gefäßwanddissektionen
- Hämoglobinopathien
- Herzfehler
- Angeborene Stoffwechselerkrankungen
- Migräne/Vasospasmus
- Moyamoya
- Thrombembolie
- Vaskulitis

Tabelle 2: Klassifikation der Vaskulitiden im Kindesalter

I. Vaskulitis der großen Gefäße

Takayasu-Arteriitis

II. Vaskulitis der mittelgroßen Gefäße

Polyarteriitis nodosa

Kutane Polyarteriitis

Kawasaki-Syndrom

III. Vaskulitis der kleinen Gefäße

A. Granulomatös

Wegener-Granulomatose

Churg-Strauss-Syndrom

B. Nichtgranulomatös

Mikroskopische Polyangiitis

Purpura Schönlein-Henoch

Isoliert kutane leukozytoklastische Vaskulitis

Hypokomplementämische urtikarielle Vaskulitis

IV. Andere Vaskulitiden

Morbus Behçet

Sekundäre Vaskulitiden (Infektion, Malignom, Medikamente)

Vaskulitiden bei Kollagenosen

Primäre ZNS-Vaskulitis

Cogan-Syndrom

Nichtklassifiziert

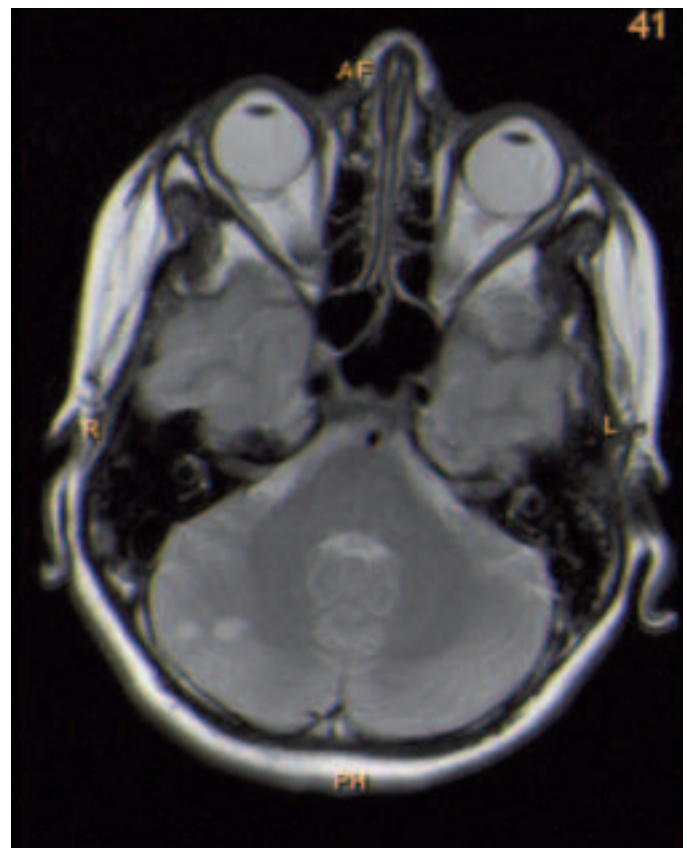


Abbildung 1: Multiple ischämische Herde in der rechten Kleinhirnhemisphäre bei primärer ZNS-Vaskulitis

Ausfall von Hirnnerven, Bewusstseinsstörungen oder neu auftretende zerebrale Anfälle können im Vordergrund stehen. Unspezifische Symptome wie Fieber, Gewichtsverlust und allgemeines Unwohlsein können auf eine primäre ZNS-Vaskulitis hindeuten (4, 6).

DIAGNOSTIK UND THERAPIE

Typische Laborveränderungen, die auf eine primäre ZNS-Vaskulitis hindeuten, gibt es nicht. Insbesondere können Entzündungsparameter wie das CRP und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit unauffällig sein. Der Titer für antinukleäre Antikörper kann leicht erhöht sein. Im Liquor kann eine leichte Proteinerhöhung und/oder eine diskrete Pleozytose vorliegen (6, 7). Der Stellenwert der Computertomografie bei zerebrovaskulären Erkrankungen im Kindesalter liegt hauptsächlich in der Akutdiagnostik zum Ausschluss einer intrazerebralen Blutung. Die Magnetresonanztomographie (MRT) ist bei Kindern mit Verdacht auf eine ZNS-Vaskulitis die primäre bildgebende Methode der Wahl. Sie dient einerseits bei der initialen Untersuchung durch den Nachweis vaskulitistypischer Läsionsmuster (Abb. 1) zur Diagnosefindung, andererseits hat sie einen großen Stellenwert beim Monitoring des Krankheitsverlaufs. Sie weist keine Strahlenbelastung auf und ermöglicht eine differenzierte Hirnparenchymdarstellung. Darüber hinaus liefert die MR-Angiographie eine

| Tabelle 3: Ursachen sekundärer ZNS-Vaskulitiden | |
|--|--|
| I. Systemische Vaskulitiden | |
| II. Kollagenosen | |
| Systemischer Lupus erythematoses (SLE) | |
| Morbus Behçet | |
| Dermatomyositis | |
| Sjögren-Syndrom | |
| Sklerodermie | |
| III. Sarkoidose | |
| IV. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen | |
| V. Infektionen | |
| Viral: Windpocken, HIV, Hepatitis C, West-Nile-Virus | |
| Bakteriell: Borreliose (Lyme-disease), Tuberkulose | |
| Fungal | |
| Parasitär | |
| VI. Medikamente/Drogen | |
| Amphetamine | |
| Kontrazeptiva | |
| VII. Gefäßverletzungen | |
| Gefäßdissektion | |
| Radiogene Gefäßwandschädigung | |
| VIII. Tumoren/paraneoplastisch | |
| IX. Graft-versus-host-Erkrankung | |

gute Grundinformation über den Gefäßstatus, ohne invasiv zu sein. Die digitale Subtraktionsangiographie (DSA) hat bei der Diagnostik der ZNS-Vaskulitiden nach wie vor einen großen Stellenwert. Im Vergleich zur MRA liefert sie eine bessere räumliche Auflösung und zusätzliche Informationen über die Hämodynamik. Deshalb ist es bei unklaren

Befundkonstellationen und Hinweisen auf eine primäre ZNS-Vaskulitis erforderlich eine DAS durchzuführen. Eine abwartende Haltung ob der Invasivität der DAS ist nicht angebracht. Die histologische Sicherung der Diagnose durch eine Hirnbiopsie gilt für die PACNS als Goldstandard. Dennoch wird die Indikation zur Hirnbiopsie bei

Kindern sehr streng gestellt, muss jedoch bei unklarer Befundkonstellation erwogen werden (4). Multifokale Läsionen gehen mit einer Progredienz der Erkrankung einher. Therapeutisch sind die Unterdrückung des Entzündungsprozesses und die Antikoagulation entscheidend.

LITERATUR

(1) Molofsky WJ (2006) Managing stroke in children. *Pediatr Ann* 35: 379-384
 (2) Gulati S, Kalra V (2003) Stroke in children. *Indian J Pediatr* 70: 639-648
 (3) Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, Bagga A, Barron K, Davin JC et al (2006) EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. *Ann Rheum Dis* 65: 936-941
 (4) Benseler S, Schneider R (2004) Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol* 16: 43-50
 (5) Calabrese LH, Duna GF, Lie JT (1997) Vasculitis in the central nervous system. *Arthritis Rheum* 40: 1189-1201
 (6) Lanthier S, Lortie A, Michaud J, Laxer R, Jay V, deVeber G (2001) Isolated angiitis of the CNS in children. *Neurology* 56: 837-842
 (7) Benseler SM, Silverman E, Aviv RI, Schneider R, Armstrong D, Tyrrell PN et al (2006) Primary central nervous system vasculitis in children. *Arthritis Rheum* 54: 1291-1297

KORRESPONDENZ:

OA Dr. med. Dipl. oec. med. J. Brunner
 Pädiatrische Rheumatologie
 Universitätsklinik für Pädiatrie I
 Department für Kinder- und Jugendheilkunde
 Medizinische Universität Innsbruck
 Anichstraße 35
 6020 Innsbruck
 Fax: ++43/512/504-25888
 E-Mail: juergen.brunner@uklibk.ac.at



Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Brezinschek

Die Rolle der B-Zelle in der Rheumatologie

Bedeutung für neue Therapiestrategien

H.-P. BREZINSCHKEK, K. BRICKMANN, T. DÖRNER*, L. MARTINEZ-GAMBOA* UND W. B.

GRANINGER | KLINISCHE ABTEILUNG FÜR RHEUMATOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT GRAZ, UND * CHARITÉ UNIVERSITÄTSKLINIK BERLIN UND DEUTSCHES ZENTRUM FÜR RHEUMATOLOGISCHE FORSCHUNG (DRFZ) BERLIN

Die B-Lymphozyten spielen bei den verschiedenen Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis besonders als Produzenten von Autoantikörpern

eine wichtige Rolle. Bei der häufigsten chronisch-entzündlichen Gelenkerkrankung, der rheumatoiden Arthritis (RA), wurden B-Zellen lange Zeit als unbedeutend für die Pathogenese eingestuft. Die RA-Forschung konzentrierte sich auf T-Lymphozyten und Makrophagen und dement-

sprechend wurden auch zuerst gegen diese Zellen und deren Zytokine Therapien etabliert. Erst in jüngster Zeit werden die B-Lymphozyten für die Therapie der RA wieder aktuell. Aufmerksamkeit auf das Potential der gegen B-Lymphozyten gerichteten Therapie wurde man durch

Fallberichte von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen, bei denen unter Behandlung mit Rituximab auch die gleichzeitig bestehende RA verschwand. Diese Beobachtungen führten dazu, dass der Rolle der B-Zelle in der Entstehung der RA wieder mehr Beachtung geschenkt wird.

Am augenscheinlichsten ist die Funktion der B-Zelle bei der RA als Produzent von Autoantikörpern, allen voran dem Rheumafaktor (RF). Die Bildung großer Immunkomplexe und deren weitere Präsentation als Antigene, unter anderem durch B-Zellen, spielt eine wichtige Rolle in der Unterhaltung der entzündlichen Prozesse in der Synovia. Darüber hinaus ist der RF ein Indikator für einen aggressiveren Krankheitsverlauf. Neben den schon aus den 1940er Jahren bekannten RF konnte sich in den letzten Jahren ein weiterer RA-spezifischer Autoantikörper in der Diagnostik der Erkrankung durchsetzen. Es handelt sich dabei um einen Antikörper gegen citrullinierte Peptide, durch den die diagnostische Spezifität auf über 90 % erhöht wurde.

INTERAKTIONEN VON B- UND T-LYMPHOZYTEN

Die intensive Interaktion von B- und T-Lymphozyten spiegelt sich auch in der Entwicklung von ekotopen Keimzentren wider. Bei etwa einem Drittel der RA-Patienten kommt es zu einer lymphfolli-

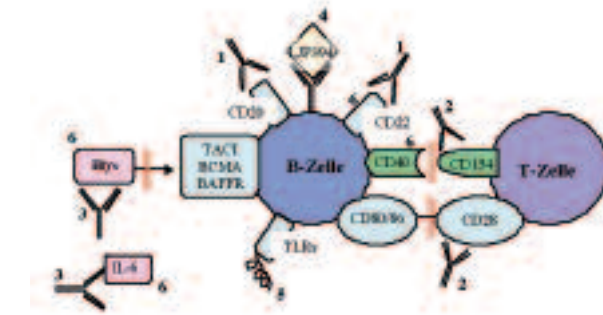


Abbildung 1: Strategien der B-Zell-gerichteten Therapie bei RA modifiziert nach Looney et al. (Curr Opin Rheumatol 2004; 16:180)

- 1) Verwendung von Antikörper gegen Oberflächenantigene
- 2) Verwendung von Antikörper zur Blockade von Co-Stimulationsmolekülen
- 3) Verwendung von Antikörper zur Zytokinblockade
- 4) Verwendung von Tolerogene zur Zelinaktivierung
- 5) Verwendung von inhibitorischen oder aktivierenden Oligonukleotiden zur Rezeptor-modulation
- 6) Blockierung und/oder Modulation von Überlebensfaktoren

kelartigen Anordnung mit Aggregaten von B-Zellen, die von T-Zellen umgeben sind. Diese Strukturen scheinen der Hauptort des autoimmunen Prozesses zu sein, da diese anatomische Struktur die Affinitätsreifung von Antikörpern und die Ausdifferenzierung von B-Zellen erlaubt.

Weiters sind aktivierte B-Zel-

len auch als Zytokinproduzenten nicht zu unterschätzen. Sie sezernieren TNF-alpha, Lymphotoxin und Interleukin 6, das auch einen interessanten Angriffspunkt für zukünftige RA-Therapie darzustellen scheint.

THERAPIEOPTIONEN

Basierend auf den vorangestell-

ten theoretischen Überlegungen wurden in den letzten Jahren verschiedene B-Zell-gerichtete Therapien untersucht. Die Behandlung mit Rituximab, einem humanisierten CD20-Antikörper, hat sich als sehr effektiv und sicher erwiesen. Diese Therapie führt zu keiner erhöhten Infektionsrate, da nur aktivierte B-Zellen, aber weder die Vorstufen im Knochenmark, noch die für die Immunabwehr wesentlichen Plasmazellen depletiert werden. Ähnliches gilt auch für die Behandlung mit Epratuzumab, einem anti-CD22-Antikörper.

Weitere B-Zell-Therapien, wie z. B. Belimumab (anti-Blyss), werden derzeit mit unterschiedlichen Erfolgen in Studien getestet. Abbildung 1 fasst die potenziellen gegen B-Zellen gerichteten therapeutischen Strategien zusammen.

KORRESPONDENZ:

Univ.-Prof. Dr. Hans-Peter Brezinschek
Klinische Abteilung für Rheumatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz 15
8036 Graz
Fax: ++43/316/385-7813
E-Mail: hans-peter.brezinsek@meduni-graz.at



Dr. Kerstin Brickmann

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine chronisch entzündliche Gelenkerkrankung, die etwa 0,5–1 % der Bevölkerung der westlichen Welt betrifft und oft zu einer wesentlichen Einschränkung der Lebensqualität führt. Der Erkrankungsbeginn erfolgt typischerweise im mittleren Lebensalter. Die Erkrankung ist durch eine chronische destruierende Synovitis, die unterschiedlichste Gelenke betreffen kann, charakterisiert.

Ein weiteres typisches Merkmal ist das Vorkommen verschiedener Autoantikörper, die

Autoantikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin in der älteren Bevölkerung

Ältere Menschen haben ein größeres Repertoire

K. BRICKMANN, B. J. YAZDANI-BIUKI, E. STOISER*, W. B. GRANINGER UND H.-P. BREZINSCHEK | KLINISCHE ABTEILUNG FÜR RHEUMATOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN, GRAZ UND *GERIATRISCHE GESUNDHEITZENTREN DER STADT GRAZ

eine mehr oder weniger hohe Spezifität aufweisen. Zu ihnen zählt natürlich der Rheumafaktor, der seit seiner Entdeckung 1945 weltweit für die Diagnose genutzt wird und auch Einzug in die ACR-Kriterien gefunden hat. Seit einigen Jahren gewinnen auch die Antikörper gegen citrullinierte Peptide (anti-CCP), deren zweite Generation heute im Einsatz ist, an Bedeutung. Sie zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität, die der des Rheumafaktors (IgM-Isotyp) vergleichbar ist, aus, glänzen aber durch eine wesentlich höhere Spezifität.

Die jüngste Entdeckung auf dem Gebiet der RA-spezifischen Autoantikörper sind Antikörper

gegen humanes citrulliniertes Vimentin mit einer mutierten Sequenz (anti-MCV).

Vimentin wird in entzündeter Synovia nach Ingangsetzen einer proinflammatorischen Zytokin-kaskade von Makrophagen sezerniert und modifiziert. Es erscheint daher nur logisch, dieses modifizierte Vimentin als spezifischen Autoantikörper in der Diagnose der rheumatoiden Arthritis zu nutzen. Erste vielversprechende Daten weisen darauf hin, dass die Sensitivität (bei gleicher Spezifität) von anti-MCV der von anti-CCP sogar noch überlegen sein könnte. Darüber hinaus soll der anti-MCV-Titer sogar mit der Krank-

heitsaktivität korrelieren und sich durch RA-spezifische Basistherapie ändern.

Alle erwähnten Autoantikörper stellen heute wichtige Werkzeuge zur frühen und sicheren Diagnostik der rheumatoiden Arthritis dar.

SPÄTERES MANIFESTATIONSALTER DER RA

In den letzten Jahren scheint sich das Manifestationsalter der RA nach oben zu verschieben. Diese älteren Patienten stellen eine besondere diagnostische Herausforderung dar, da der ältere Mensch per se ein höheres Repertoire an verschiedensten Autoantikörpern aufweist, die

aber oft keinen pathologischen Wert haben. Besonders der Rheumafaktor IgM zeigt eine erhöhte Prävalenz unter der gealterten Bevölkerung und kann daher nur mit Vorbehalt zur Diagnostik der Alters-RA (Late-Onset-RA oder LORA) herangezogen werden. Deshalb stellt sich die Frage, ob auch die Prävalenz der neueren Marker für RA mit dem Alter der Menschen zunimmt.

Eine finnische Gruppe um T. Palosuo konnte bereits zeigen, dass dies auf anti-CCP nicht zutrifft. Um zu überprüfen, ob unter der älteren Bevölkerung eine erhöhte Prävalenz von anti-MCV-Antikörpern besteht, wurden Sera von 160 gesunden Personen mit einem mittleren Alter von 85 Jahren (63a–100a) auf das Vorhandensein von anti-MCV und RF-IgM getestet. Zur Bestimmung des anti-MCV wurde ein kommerziell erhältlicher ELISA (Orgentec Diagnostica, Mainz) verwendet, der RF-IgM wurde nephelometrisch bestimmt. Als Cut-Off wurden die jeweils vom Hersteller angegebenen Werte benutzt (20 bzw 14 U/ml). Zur Kontrolle wurden darüber hinaus Sera von 189 Pa-

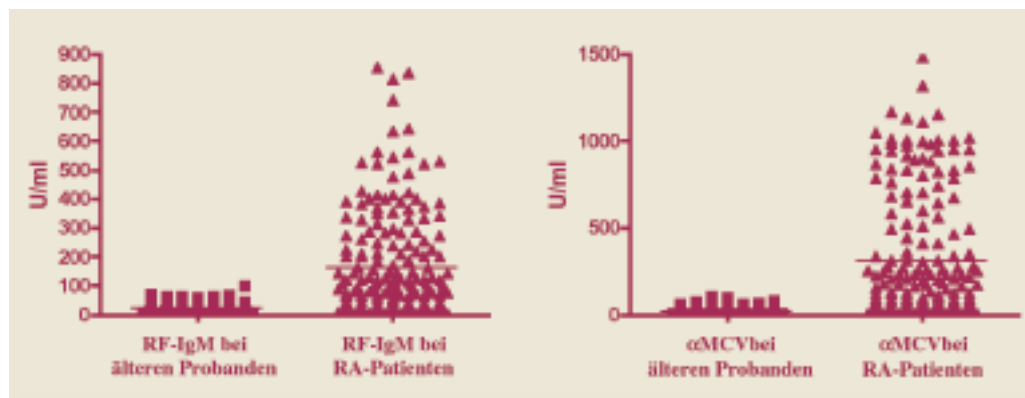


Abbildung 1: Rheumafaktor und anti-MCV-Antikörper bei RA-Patienten und Vergleichsgruppe

tienten mit gesicherter rheumatoider Arthritis getestet.

32 (20 %) der getesteten Sera älterer Personen wiesen anti-MCV-Antikörper auf, im Gegensatz zu 79 % der RA-Patienten. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich auch für den Rheumafaktor.

Allerdings ist zu bemerken, dass die Höhe der gemessenen Werte deutliche Unterschiede aufweist. Der mittlere Wert betrug im RA-Kollektiv 310 U/ml ± 26, in der Gruppe der alten Personen allerdings nur 16 U/ml ± 1

(Abb. 1). Hieraus ergibt sich eine erhöhte Prävalenz von Antikörpern gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin unter älteren Personen, womit die Spezifität des Tests in dieser Bevölkerungsgruppe abnimmt (76 %). Da die gemessenen Werte jedoch nur knapp über dem angegebenen Cut-Off Level liegen, sollte zumindest bei älteren Patienten eine Korrektur nach oben erfolgen und nur deutlich erhöhte Werte zur Diagnosesicherung herangezogen werden. In-

samt scheinen die Antikörper gegen mutiertes citrulliniertes Vimentin ein hochspezifischer Marker für die rheumatoide Arthritis zu sein, der dem anti-CCP zumindest ebenbürtig ist.

KORRESPONDENZ:

Dr. K. Brickmann
 Klinische Abteilung für Rheumatologie
 Medizinische Universitätsklinik
 Medizinische Universität Graz
 Auenbruggerplatz 15
 8036 Graz
 Fax: Fax: ++43/316/385-7813
 E-Mail: kerstin.brickmann@meduni-graz.at



Ass. Dr. Christian Dejaco

Antikörper gegen ein modifiziertes, zitruilliniertes Vimentin zur Diagnose der RA

Bereits fest in der Diagnostik der RA etabliert

C. DEJACO, W. KLOTZ*, H. LARCHER*, C. DUFTNER, M. SCHIRMER UND M. HEROLD* | ABTEILUNG FÜR INNERE MEDIZIN, A.Ö. KRANKENHAUS DER ELISABETHINEN, KLAGENFURT UND *RHEUMAAMBULANZ UND RHEUMALABOR, KLINISCHE ABTEILUNG FÜR INNERE MEDIZIN, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist die häufigste entzündlich rheumatische Erkrankung weltweit und betrifft etwa 0,5 bis 1 % der Bevölkerung. Meist wird die RA mit Hilfe der Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert, die neben klinischen und radiologischen auch laborchemische Parameter, nämlich den Rheumafaktor, berücksichtigen. Seit einigen Jahren haben sich nun auch Bluttests zur Messung von Antikörpern (Ak) gegen zitruillinierte Proteine basierend auf einem Enzyme linked immunosorbent

assay (ELISA) fest in der Diagnose der RA etabliert. Diese Tests zählen zu den spezifischsten serologischen Markern der RA und sind als sogenannte CCP-Assays käuflich erwerbbar. Seit kurzem ist nun auch ein neu entwickelter ELISA zur Detektion eines genetisch modifizierten zitruillinierten Vimentins (anti-MCV) auf dem Markt. Vimentin ist ein Intermediärfilament, das in vielen verschiedenen Zellarten vorkommt und insbesondere in Synovialzellen nachweisbar ist. Durch anhaltende Entzündungsprozesse im Rahmen der RA kommt es zur Zitruillinierung dieses Proteins

und ist dadurch ein potentielles Ziel der Autoimmunantwort. Ziel der vorliegenden Studie war der Vergleich des neuen anti-MCV-Test mit dem anti-CCP-ELISA der zweiten Generation (anti-CCP2).

In dieser Studie wurden insgesamt 631 Seren von Patienten mit folgenden Diagnosen analysiert: RA (n = 164), Arthrose (n = 120), Polymyalgia rheumatica/Riesenzelleritis (n = 80), Spondylarthritis (n = 36), andere entzündlich rheumatische und nicht entzündliche Erkrankungen (n = 67). Bei 164 Patienten konnte keine eindeutige Diagnose gestellt werden. Alle Pro-

ben wurden Untersucher geblin-

ded und den Herstellerempfehlungen (Orgentec Diagnostica GmbH, Mainz, Deutschland und EliATM CCP Assay, Pharmacia Diagnostics, Freiburg, Deutschland) folgend auf das Vorliegen von anti-MCV und anti-CCP2 Ak untersucht und statistisch ausgewertet.

Hundertundsiebzig der 631 (26,9 %) Seren wurden unter Berücksichtigung des empfohlenen Cut-off-Werts von 20,0 U/ml für das Vorliegen von anti-MCV Ak positiv getestet, während bei 137 (21,7 %) Patienten anti-CCP2 Ak vorlagen (Cut-off 10,0 U/ml). Die Titer beider Ak korrelierten signi-

Tabelle 1: Demographische Daten der Patienten mit rheumatoider Arthritis (n = 164)

| | |
|---|---------------|
| Alter† | 60,4 (12,0) |
| Frauen, n (%) | 140 (85,4) |
| Krankheitsdauer (n = 153) | |
| < 1 Jahr, n (%) | 23 (15,0) |
| 1-5 Jahre, n (%) | 45 (29,4) |
| > 5 Jahre, n (%) | 85 (55,6) |
| DAS-28 (n = 69)† | 3,3 (1,5) |
| Zahl der geschwollenen Gelenke (n = 137)‡ | 1 (0-23) |
| Zahl der schmerzhaften Gelenke (n = 92)‡ | 1 (0-28) |
| Krankheitsbeurteilung durch den Patienten [VAS] (n = 56)† | 23,2 (23,5) |
| BSG [mm/1st hour] (n = 152)† | 28,8 (19,3) |
| CRP [mg/L] (n = 160)† | 13,9 (23,2) |
| IL-6 [pg/mL] (n = 74)† | 111,0 (292,2) |
| †Mittelwert (Standardabweichung); ‡Median (Spannbreite) | |

DAS = disease activity score; VAS = visual analogue scale (Spannbreite 0-100 mm); BSG = Blutsenkungsgeschwindigkeit (Normalwert 0-10 mm/Stunde); CRP = C-reaktives Protein (Normalwert 0-6 mg/L), IL-6 = interleukin-6 (Normalwert 0-3)

fikant miteinander (corrcoeff = 0,594; p < 0,001 unter Verwendung des Spearman's Rank-Test).

Zur Berechnung der diagnostischen Wertigkeit beider Tests wurden nun die Daten der 467 Patienten mit definitiver Diagnose ausgewertet. Patienten mit RA (Tab. 1) hatten signifikant höhere Serum Titer von anti-MCV Ak [Median 101,0 U/ml; Spannbreite 2-1094] verglichen mit Patienten mit Arthrose (7,0; 1-87), Polymyalgia rheumatica / Riesenzellarthritis (6,9; 2-101), Spondylarthritis (7,0; 2-39) und anderen entzündlich rheumati-

schen und nicht entzündlichen Erkrankungen (8,0; 2-101; p < 0,001 für jeden Vergleich anhand des Mann-Whitney-U-Test). Die diagnostische Wertigkeit beider Tests war mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,824 (95% CI 0,778-0,870) für den anti-MCV und 0,818 (95 % CI 0,767-0,869) für den anti-CCP2 ELISA für die Diagnose der RA vergleichbar. In weiteren Analysen wurde eine Kategorisierung der ELISA-Testergebnisse in positive und negative Werte durchgeführt. Für den anti-MCV-Test (Cut-off-Wert von 20,0 U/ml) konnte eine Sensi-

Tabelle 2: Vergleich der Sensitivität und Spezifität von Antikörpern gegen ein genetisch modifiziertes zitruilliniertes Vimentin und Antikörper gegen anti-zyklisch zitruillinierte Peptide der zweiten Generation (n = 467)

| | Cut-off (U/ml) | Sensitivität [% (95 %CI)] | Spezifität [% (95 %CI)] |
|-----------|----------------|---------------------------|-------------------------|
| Anti-MCV | 20,0# | 69,5 (61,9-76,5) | 90,8 (86,9-93,8) |
| | 19,0 | 70,1 (62,5-77,0) | 89,8 (85,8-92,9) |
| | 81,5 | † 53,7 (45,7-61,5) | 98,7 (96,7-99,6) |
| Anti-CCP2 | 10,0# | 70,1 (62,5-77,0) | # 98,7 (96,7-99,6) |

CI = confidence interval; anti-MCV = Antikörpern gegen ein genetisch modifiziertes zitruilliniertes Vimentin; anti-CCP2 = Antikörper gegen zyklisch zitruillinierte Peptide der zweiten Generation;

#Empfehlung des Herstellers;

Cut-off mit identischer Sensitivität (†) beziehungsweise Spezifität (‡) verglichen mit dem anti-CCP2-Test

vität von 69,5 % (95 % CI 61,9-76,5) und eine Spezifität von 90,8 % (86,9-93,8) errechnet werden. Im Vergleich dazu war am empfohlenen Cut-off von 10,0 U/ml die Sensitivität des anti-CCP2 Assays 70,1 % (62,5-77,0) und die Spezifität 98,7 % (96,7-99,6). Um die beiden Testsysteme direkt miteinander zu vergleichen, wurde in weiteren Berechnungen der Cut-off des anti-MCV so gewählt, dass sowohl die Sensitivität (19,0 U/ml) als auch Spezifität (81,5 U/ml) beider Testsysteme übereinstimmten. Bei gleicher Sensitivität war die Spezifität des anti-MCV-Test im Vergleich zum anti-CCP2 signifikant reduziert (89,8 %; 85,8-92,9), während bei gleicher Spezifität die Sensitivität des anti-MCV ELISAs verringert war (53,7%; 45,7-61,5) (Tab. 2).

Zusammenfassend zeigen diese Ergebnisse, dass der anti-MCV und der anti-CCP-2 ELISA zwar insgesamt eine vergleichbare Wertigkeit für die Diagnose der RA haben. Soll aber eine hohe Spezifität erreicht werden, scheint der anti-CCP2-Assay dem anti-MCV ELISA überlegen zu sein.

LITERATUR

Publiziert in: **Dejaco C, Klotz W, Larcher H, Duftner C, Schirmer M, Herold M (2006)** Diagnostic value of antibodies against a modified citrullinated vimentin in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther 8: R119

KORRESPONDENZ:

Dr. C. Dejaco
Abteilung für Innere Medizin
A. ö. Krankenhaus der Elisabethinen
Klagenfurt
Völkermarkter Straße 15-19
9020 Klagenfurt
Fax: ++43/463/5830-159
E-Mail: christian.dejaco@ekh.at



Ass. DDr. Christina Verena Duftner

Die Behandlung von chronisch entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, wie der rheumatoiden Arthritis (RA) und Spondyloarthritis (SpA), hat sich im letzten Jahrzehnt grundlegend

Biologika in der Rheumatologie

Erfahrungen in einer Rheumaambulanz

C. DUFTNER^{1,2}, C. DEJACO^{1,2}, H. LARCHER¹, E. MUR¹, M. SCHIRMER^{1,2} UND M. HEROLD¹ | ¹RHEUMA-AMBULANZ UND RHEUMALABOR, KLINISCHE ABTEILUNG FÜR ALLGEMEINE INNERE MEDIZIN, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK, UND ²ABTEILUNG FÜR INNERE MEDIZIN, A. Ö. KRANKENHAUS DER ELISABETHINEN, KLAGENFURT

geändert. Das Hauptziel bei der Behandlung ist es nun, Gelenksdestruktionen zu verhindern, Remission der Erkrankung zu erzielen und den Patienten ein weitgehend uneingeschränktes Leben zu ermöglichen. Zahlreiche randomisierte, Plazebo-kontrollierte Studien belegen die Wirksamkeit von Biologika (Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Anakinra) in Studienpopulationen, das Wissen über den Einsatz dieser Medikamente in der

täglichen Routine ist jedoch limitiert. Ziel dieser Studie war es, den Einsatz von Biologika in einer Rheumaambulanz zu dokumentieren und im Sinne einer Anwendungsbeobachtung zusammenzufassen.

AUFARBEITUNG DER PATIENTEN UNTER THERAPIE MIT BIOLOGIKA

In einer retrospektive Analyse wurden alle Patienten der Rheumaambulanz der Klinischen Abteilung für Allgemeine Innere

Medizin (Medizinischen Universität Innsbruck), die im Zeitraum vom 01.01.1999 bis 31.12.2005 mit einem Biologikum behandelt wurden, untersucht. Die eingeschlossenen Patienten erfüllten die Empfehlungen der österreichischen Gesellschaft für Rheumatologie zum Einsatz einer Biologika-Therapie. Zur statistischen Auswertung wurden der Mann-Whitney-U-, der Chi-Square-Test und die Cox-Regressionsanalyse verwendet.

173 PATIENTEN ERHIELTEN BIOLOGIKA

Insgesamt wurden 215 Behandlungen mit einem Biologikum bei 173 Patienten (109 RA, 60 SpA Patienten, 4 Patienten mit anderen Diagnosen) erfasst, das entspricht einer Expositionsrate von 245,4 Patientenjahren. Es wurden 93 Therapieabbrüche beobachtet, 33 Patienten konnten nicht weiterverfolgt werden. Die häufigsten Ursachen eines Therapieabbruchs waren Ineffizienz (56,5 %), unerwünschte Nebenwirkungen (29,0 %), Remission (4,3 %), Schwangerschaft (2,9 %) und Auftreten eines Malignoms (2,9 %). Als unerwünschte Nebenwirkungen traten allergische Reaktionen (45 %), Infektionen (30 %), Infusionsreaktionen/kardiovaskuläre Reaktionen (10 %), rezidivierende Uveitis, Hitzewallungen und erhöhte Leberenzymwerte (mit jeweils 5 %) auf. Entsprechend der Einschätzung des behandelnden Arztes war die Behandlung mit dem ersten Biologikum in 41 % der Patienten erfolgreich. Die mediane Überlebensdauer des 1. Biologikums betrug 10,7 (Werte von 0–80) Monate. Bei 36 Patienten (20,8 %) erfolgte der Wechsel auf ein zweites Biologikum, der in 47,2 % der Fälle erfolgreich war. Die mediane Überlebensdauer des zweiten Biologikums war 8 (0–43,1) Monate. Elf Pa-

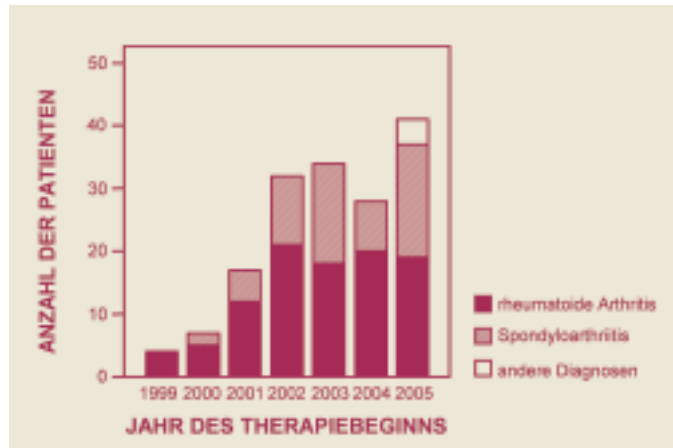


Abbildung 1: Anzahl der Patienten mit Biologikumtherapie in Abhängigkeit von Diagnose und Jahr des Therapiebeginns

Tabelle 1: Häufigkeiten der als 1., 2. und 3. verwendeten Biologika in einer retrospektiven Analyse von 173 Patienten. In 20,8 % der Patienten erfolgte ein Wechsel auf zumindest ein weiteres Biologikum

| Biologikum | 1. Biologikum (%) | 2. Biologikum (%) | 3. Biologikum (%) |
|------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Infliximab | 44,5 | 19,4 | 18,2 |
| Etanercept | 20,8 | 47,2 | 9,1 |
| Adalimumab | 25,4 | 19,4 | 63,6 |
| Anakinra | 8,7 | 13,9 | 9,1 |

tienten wurden mit einem 3. Biologikum behandelt und bei 4 Patienten wurden 4 Biologika versucht. Die mittlere Überlebensrate der Biologika bei RA- und SpA-Patienten war vergleichbar mit 10,8 (0–80) vs. 8,8

(0–54,2) Monaten für das erste Biologikum und 7,9 (0–41,6) vs. 8,9 (0–43,1) Monaten für das zweite Biologikum. Das Alter der Patienten, bei denen eine Biologika-Therapie erstmalig zum Einsatz kam, sowie das

Zeitintervall zwischen Diagnose der Erkrankung und Therapiebeginn waren über den Beobachtungszeitraum hin konstant. Geschlecht, Alter zu Beginn der Therapie, Zeitintervall zwischen Diagnose der Erkrankung und Therapiebeginn, verwendetes Biologikum und das Jahr des Therapiebeginns hatten keinen Einfluss auf die Überlebenszeit des Therapeutikums.

ERFAHRUNGEN ERWEITERT

In dieser retrospektiven Analyse zeigte sich, dass 59 % der Patienten nicht weiterverfolgt werden konnten bzw. die Therapie mit Biologika abgebrochen haben. Bei den regelmäßig in der Ambulanz kontrollierten Patienten waren Biologika in 51 % ausreichend wirksam. Die mediane Überlebenszeit der Biologika lag unter einem Jahr. Diese Daten unterstreichen die Notwendigkeit von Biologika-Registrierungen, um unabhängig von klinischen Studiensituationen die Erfahrungen mit Biologika zu erfassen.

KORRESPONDENZ:

Ass. DDr. Christina Duftner
Abteilung für Innere Medizin
A. ö. Krankenhaus der Elisabethinen
Klagenfurt
Völkermarkter Straße 15-19
9020 Klagenfurt
Fax: ++43/463/5830-159
E-Mail: christina.duftner@ekh.at



Dr. Eva Feierl

SLE-Lymphozyten und Zytokine

Verminderte proliferatorische Funktion hauptsächlich auf ein vermehrtes Absterben dieser Zellen zurückzuführen

E. FEIERL | KLINISCHE ABTEILUNG FÜR RHEUMATOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN III, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

Interleukin-2 ist ein wichtiges Zytokin im Rahmen der T-Zell-Aktivierung. Es wird einerseits selbst von T-Zellen produziert und hat andererseits stimulierende Wirkung auf T-Zellen. Dies führt zu Zellproliferation und Verhinderung von Apoptose, dem natürlichen Zelluntergang.

Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses

(SLE) ist sowohl die Ausschüttung von Interleukin-2 als auch dessen Wirkung auf andere Zellen verändert. Dies äußert sich in verminderter Proliferation von T-Zellen in vitro nach Zusatz von Interleukin-2 und in verminderter Auslösbarkeit des anti-apoptotischen Effektes.

Auch andere verwandte Zytokine, die auch die gemeinsame Gamma-Kette des Interleukin-2-Rezeptors verwenden und daher Gamma-Ketten-Zytokine genannt werden, spielen in der Zellaktivierung eine große Rolle und sind bei Patienten mit systemischem Lupus erythematoses von Interesse. Dazu gehören Interleukin-7

und Interleukin-15. Alle drei Zytokine haben gemeinsam, dass ihre intrazelluläre Signaltransduktion über das Protein Stat5 vermittelt wird (Stat = signal transducer and activator of transcription). Das Stat5-Dimer wird nach Bindung des Zytokins an den Rezeptor phosphoryliert, verändert seine Konfiguration und kann so in den Zellkern gelangen und die Transkription verschiedener Gene starten. Dieser Vorgang findet bereits wenige Minuten nach Bindung des Zytokins an seinen Rezeptor statt. Wir haben in unseren Experimenten diese Stat5-Phosphorylierung untersucht, da sie eine sehr frühe spezifische Sofortreak-

tion der Zelle auf Zytokin-Einwirkung darstellt.

Zu diesem Zweck wurden aus dem Blut von 30 SLE-Patienten und 23 gesunden Kontrollen mononukleäre Zellen über Ficoll isoliert. Mittels spezifischen fluoreszierenden Antikörpern gegen die drei Ketten des Interleukin-2-Rezeptors (alpha, beta und gamma) konnten Vorhandensein und Konzentration der einzelnen Rezeptorketten mithilfe der Durchflusszytometrie bestimmt werden. Hier zeigte sich kein Unterschied der Ausprägung der drei Rezeptorketten zwischen gesunden Personen und SLE-Patienten. Zusätzlich wurden die Zellen

mit Interleukinen 2, 7 oder 15 über jeweils 30 Minuten stimuliert und danach mit einem fluoreszierenden Antikörper gegen phosphoryliertes Stat5 gefärbt. Es kam zu einem deutlichen Anstieg von phosphoryliertem Stat5 nach Stimulation mit allen drei Zytokinen. Überraschender Weise fand sich jedoch keine verminderte Reaktion der Zellen der SLE-Patienten. Die SLE-Lymphozyten zeigten die gleiche kräftige Sofortreaktion wie die der Gesunden. In der Langzeitkultur über drei Tage mit und ohne Zytokin-Zusatz fand sich jedoch eine deutlich verminderte Proliferation der SLE-Lymphozyten im Vergleich zu den Zellen der gesunden Kontrollen. Dies wurde mittels 3H-Thymidin-Einbau bestimmt. Bei Betrachtung der Zell-

zahlen zeigte sich eine massive Abnahme der Gesamtzellzahl in der Langzeitkultur der Zellen von SLE-Patienten. So nahm die Zellzahl bereits innerhalb der ersten 24 Stunden um fast 40 % ab, während bei den gesunden Personen noch über 75 % der Zellen noch lebten. Nach drei Tagen waren sogar nur mehr 50 % der Zellen in der Zellkultur der SLE-Patienten übrig. Eine Untersuchung der regulatorischen T-Zellen, die mittels Nachweis von CD4, CD25 und FoxP3 zu erkennen sind, zeigte keine unterschiedliche Ausprägung zwischen den Zellkulturen der SLE-Patienten und der gesunden Population.

Ebenfalls mittels Färbung spezifischer Oberflächenmarker der Zellen untersuchten wir die

Subtypen der überlebenden Zellen genauer. So zeigte sich, dass bei SLE-Patienten verhältnismäßig viele CD4 positive T-Helfer Zellen abgestorben waren. Sowohl Memory-T-Zellen (CD4 und CD45-RO positiv) als auch naive T-Zellen (CD4 und CD45-RA positiv) waren nach einem Tag in Interleukin-2 versetzter Zellkultur deutlich reduziert. Auch stieg der Prozentsatz der aktivierten CD69 positiven T-Zellen nach einem Tag bei SLE-Patienten im Gegensatz zu gesunden Kontrollen nicht an.

Zusammenfassend konnten wir in unseren Experimenten zeigen, dass Lymphozyten von SLE-Patienten die selbe starke Sofortreaktion nach Stimulierung mit Interleukin-2, -7 und -

15 zeigen. Im Gegensatz dazu steht die deutlich verminderte Proliferation der Zellen auf Interleukin-2. Es zeigte sich jedoch, dass es zu vermehrter Apoptose von vor allem CD4 positiven und voraktivierten CD69 positiven Zellen bei SLE-Patienten kommt und dass die scheinbar verminderte proliferatorische Funktion hauptsächlich auf ein vermehrtes Absterben dieser Zellen zurückzuführen ist.

KORRESPONDENZ:

Dr. E. Feierl
Klinische Abteilung für Rheumatologie
Univ.-Klinik für Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Fax: ++43/1/40 400-4306
E-Mail: eva.feierl@meduniwien.ac.at



Dr. Stefan Egger

Quantitative Variablen der Speicheldrüsenzintigraphie beim primären und sekundären Sjögren-Syndrom und dem nicht-immunologischen Sicca-Syndrom

Bessere und raschere Diagnose der zweithäufigsten rheumatischen Autoimmunerkrankung

S. EGGER¹, I. HURTL², B. IBI², P. PETERA³, I. VIRGOLINI² UND J. SMOLEN³ | ¹RHEUMASONDERKRANKENANSTALT BADEN DER SVA DER GEWERBLICHEN WIRTSCHAFT, ²INSTITUT FÜR NUKLEARMEDIZIN, KRANKENHAUS HIETZING, WIEN UND ³2. MEDIZINISCHE ABTEILUNG, ZENTRUM FÜR DIAGNOSTIK UND THERAPIE RHEUMATISCHER ERKRANKUNGEN, KRANKENHAUS HIETZING, WIEN

Die zweithäufigste rheumatische Autoimmunerkrankung, das primäre Sjögren-Syndrom (pSS), zeigt eine Prävalenz von 0,2 %. Rechnet man das sekundäre Sjögren-Syndrom (sSS), das per definitionem mit zumindest einer weiteren rheumatischen Grunderkrankung, wie chronische Polyarthritiden oder einer Kollagenose vergesellschaftet ist, mit ein, dann muss sogar von einer mit der chronischen Polyarthritiden vergleichbaren Prävalenz von 0,5–1,0 % ausgegangen werden.

Die diagnostische Herausforderung, die das Sjögren-Syndrom (SS) heute noch kennzeichnet, widerspiegelt sich in der langen Latenzzeit von sechs bis sieben Jahren bis zum Erkennen dieser Erkrankung. Die Gründe dafür lassen sich im Krankheitsbild selbst finden. Beim SS kommt es durch eine Autoimmunepithelitis, charakterisiert durch eine lymphozytäre Infiltration der Tränen- und

Speicheldrüsen und etwaiger anderer exokriner Drüsen des Körpers zu deren chronisch-progredienter Zerstörung und Funktionseinschränkung, und somit zur Ausbildung eines als Sicca-Syndrom bezeichneten Symptomkomplexes von Reiben, Brennen oder Fremdkörpergefühl in den Augen, Zungenkleben am Gaumen, Kau- und Schluckstörung sowie Schwellungen der Speicheldrüsen. Aber auch stationäre Krankheitsverläufe nach anfänglicher Progredienz wurden in Longitudinalstudien beschrieben. Das unspezifische und initial oft milde Beschwerdebild erschwert daher eine frühzeitige Diagnose. Ebenso führen die im Krankheitsverlauf unregelmäßig und mit variabler Ausprägung auftretenden extra-

glandulären Krankheitsmanifestationen, wie Zytopenien, Arthritis, Myositis, Vaskulitis, Neuropathie, entzündlicher Befall der Lunge und Nieren sowie, mitunter lebensbedrohliche Mitbeteiligungen des ZNS ihrerseits zu einem uneinheitlichen klinischen Bild.

Andererseits ist das Austrocknen von Schleimhäuten auch das Leitsymptom zahlreicher anderer Erkrankungen, die als nicht-immunologisches Sicca-Syndrom, oder international als Non-Sjögren's Sicca-Syndrom (nonSS-sicca), zusammengefasst werden und durch physikalische, medikamentöse, hormonelle, neurologische, psychogene, metabolische, infektiöse, chronisch-entzündliche und neoplastische Störungen bedingt sein können.

KLASSIFIKATION

Die für die geforderte Objektivierung der Sicca-Symptomatik zur Verfügung stehenden diagnostischen Hilfsmittel erbringen zwar den verlässlichen Nachweis einer verminderten Drüsensekretion, ermöglichen aber einzeln für sich weder eine frühe noch sichere Diagnose der zugrunde liegenden Erkrankung. Es wurden über die letzten Jahrzehnte zahlreiche Klassifikationskriterien auf nationaler und internationaler Ebene geschaffen, deren alleinige Geschichte schon eine eigene Abhandlung rechtfertigen würde. Mit den aktuellen, im Jahr 2002 verfassten, sogenannten US-EU Konsensuskriterien dürfte erstmals wieder ein wesentlicher Schritt vorwärts gelungen sein. Diese Kriterien sehen vor allem neben subjektiven

Tabelle 1: Unterschiede zwischen den Diagnosegruppen in % ejection fraction (EF)

| Diagnosegruppe n | EF (%) median (iqr) | p-Wert für Unterschiede zwischen den Gruppen | | |
|-----------------------|------------------------|--|--------|-------------|
| | | pSS | sSS | nonSS-sicca |
| pSS n = 52 | 38,50 (27,00) | – | < 0,01 | < 0,001 |
| sSS n = 74 | 45,00 (19,75) | – | – | < 0,05 |
| nonSS-sicca n = 44 | 52,43 (16,00) | – | – | – |

Normalwerte über 50 %.

Symptomen der Trockenheit an Augen und Mund den objektiven Nachweis einer verminderten Drüsensekretproduktion sowie zusätzlich entweder ein bestimmtes autoimmunologisches Antikörperprofil oder eine positive Speicheldrüsenbiopsie vor. Obwohl diese primär als Klassifikationskriterien gedacht waren haben zahlreiche Untersuchungen ihre hohe diagnostische Sensitivität (96,1 %) und Spezifität (94,2 %) bestätigt.

SZINTIGRAPHIE

Ein wesentlicher diagnostischer Bestandteil dieser Kriterien stellt dabei die Evaluierung mittels Speicheldrüsenzintigraphie dar. Seit über vier Dekaden steht uns die Szintigraphie als eine nicht-invasive, für den Patienten sichere wie nicht belastende Methode in der Bewertung der Speicheldrüsenfunktion zur Verfügung. Anfänglich erfolgte eine visuelle Beurteilung der Speicheldrüsenveränderungen an Hand der szintigraphischen Bilder. Die Nachteile dieser semiquantitativen Methode waren eine erhöhte

Untersucherabhängigkeit (interobserver variability) und ein Unvermögen milde oder frühe Veränderungen zu erfassen. Um die diagnostische Szintigraphie zu verbessern und zu objektivieren, kam es zur Entwicklung von quantitativen Indices, wobei sich zeigte, dass die drüsenparenchymale Leistung der Akkumulation am besten durch eine prozentuelle Aufnahme, den „uptake“ (UT), und die sekretorische Leistung durch eine prozentuelle Ausscheidung, die „ejection fraction“ (EF), der radioaktiven Untersuchungssubstanz 99mTc-Natriumpertechnetat widerspiegelt werden können. Zahlreiche Studien haben die Bedeutung dieser Indices und deren Veränderungen in Rahmen des Sjögren Syndroms bestätigt.

NEUE ERGEBNISSE

In unserer retrospektiven Studie in insgesamt 170 Patienten mit Sicca-Symptomatik und diagnostischer Szintigraphie der Parotis gingen wir der Frage nach, ob Patienten der verschiedenen Diagnosegruppen, näm-

lich pSS, sSS und nonSS-sicca, sich in den szintigraphischen Variablen UT und EF unterscheiden. Es zeigten sich keine nennenswerten Abweichungen im UT zwischen den einzelnen Diagnosegruppen. Im Gegensatz dazu war die EF hochsignifikant reduziert in pSS in Vergleich zu sSS und nonSS-Sicca (p < 0,01 und p < 0,001). In der sSS erwies sich die EF als intermediär vermindert, in der nonSS-sicca zeigte sich der Medianwert dieser Patientengruppe sogar im Normbereich. Einflüsse durch Geschlecht und Alter konnten ausgeschlossen werden (Tab. 1).

Korrelationsanalysen der szintigraphischen Variablen UT und EF untereinander und mit epidemiologischen (Alter), inflammatorischen (BSG, CRP) und immunologischen (ANA, Anti-DNA) Parameter wurden ebenso durchgeführt. Die innerhalb jeder Patientengruppe gute Korrelation der szintigraphischen Variablen untereinander legen das gemeinsame Auftreten von Veränderungen der Akkumulations- wie Sekretionsleistung

bei allen Krankheitsbildern nahe, wenn auch nicht im gleichen Ausmaß. Es konnten keine nennenswerten Assoziationen zwischen UT und EF mit den epidemiologischen, inflammatorischen und immunologischen Parametern gefunden werden.

NÜTZLICHE HILFSTELLUNG IN DER DIFFERENZIERUNG

Die Speicheldrüsenzintigraphie ist eine sensitive, sichere und objektive Methode in der Evaluierung von Patienten mit Sicca-Symptomatik. Durch eine quantitative Analyse der Speicheldrüsenfunktion mittels der szintigraphischen Variablen EF, kann eine sehr nützliche Hilfestellung in der wichtigen Differenzierung des Sjögren Syndroms von anderen Formen des Sicca-Syndroms, insbesondere dem nicht-immunologischen Sicca-Syndrom erfahren werden.

LITERATUR

(1) Egger SF, Hurlt I, Ibi B, Petera P, Virgolini I, Smolen JS (2006) Quantitative variables of salivary gland scintigraphy in primary and secondary Sjögren's syndrome and Non-Sjögren's Sicca syndrome. EULAR: Abstract Thu0474

(2) Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, et al (2002) Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis 61: 554-558

KORRESPONDENZ:

Dr. S. Egger
Rheumasonderkrankeanstalt Baden der SVA der gewerblichen Wirtschaft Adolfine-Malcher Gasse 1
2501 Baden
Fax: ++43/2252/89511-300
E-Mail: sfegger@yahoo.com



Dr. Johannes Grisar

Die inflammatorischen und destruktiven Prozesse bei der rheumatoiden Arthritis (RA) sind durch zahlreiche Zellpopulatio-

Verhalten von Biomarkern auf eine kurzzeitige Kortisontherapie bei Patienten mit aktiver RA

Biomarker spiegeln die pathologischen Prozesse in den Gelenken

J. GRISAR, J. SMOLEN UND D. ALETAHA | KLINISCHE ABTEILUNG FÜR RHEUMATOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN III, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT WIEN

nen, Zytokine und Genaktivierungsprodukte mediert. Als Folge dieses Geschehens können die Spiegel verschiedenster Zytokine, allen voran die proinflammatorischen Zytokine TNF und IL-6, in Synovialmembran, Synovialflüssigkeit und Serum er-

höht sein. Zusätzlich werden, als Folge der Knochen- und Knorpeldestruktion verschiedene andere Marker ins periphere Blut freigesetzt. Die Serumspiegel dieser Biomarker sind nicht nur im Vergleich zu Gesunden, sondern auch im Vergleich zu Pa-

tienten mit Osteoarthritis (OA) deutlich erhöht.

Von den Markern der Knochenresorption zeigte sich vor allem das cross-linking telopeptide of type I collagen (CTXI) oder auch Deoxypyridinolin erhöht. Jene Marker, die die Kno-

chenformation widerspiegeln, wie die alkalische Phosphatase und Osteocalcin (OC) verhielten sich in vergangenen Untersuchungen uneinheitlich.

Die im Rahmen des Krankheitsprozesses stattfindende Knorpeldestruktion führt zu einer Freisetzung des Cartilage Oligomeric Matrix Proteins (COMP) ins Serum. Es konnte gezeigt werden, dass COMP bei der RA mit der Gelenkdestruktion und der Krankheitsaktivität korreliert.

Ein weiterer wichtiger Aspekt bei der RA ist die Hypervaskularisation der Synovialis, die durch eine Erhöhung der Angiogenese-parameter Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) und basic fibroblast growth factor (bFGF), sowohl in der Synovialflüssigkeit als auch im Serum, widerspiegelt wird.

Biomarker sollten das Ausmaß der Synovitis, die Knochendestruktion und die Knorpelgradation so gut als möglich reflektieren. Weiters sollten sie auch auf eine erfolgreiche therapeutische Intervention reagieren und somit optimalerweise einen Behandlungserfolg anzeigen. In unserer Studie haben wir verschiedenste Biomarker, deren Ansprechen auf eine kurzfri-

stige Kortisontherapie und deren Beziehung zu der entzündeten Gelenkoberfläche analysiert.

NACH DEM LANSBURY-INDEX KORRIGIERT

Die Biomarker wurden bei insgesamt 95 Patienten, die an der BELIRA (Best Life in Rheumatoid Arthritis)-Studie teilnahmen detektiert. Einschlusskriterium war eine aktive rheumatoide Arthritis mit einem DAS 28 > 3,2, sowie eine maximale tägliche Steroidtherapie von 15 mg Prednisolon. Diabetes mellitus, insuffizient eingestellte arterielle Hypertonie und Infektionen waren Ausschlusskriterien. Die Patienten erhielten 50 mg Aprenisolon (unter Kalziumzugabe und Gastroprotektion) über 3 Tage und 25 mg Aprenisolon über 4 Tage. Serum wurde vor Studienbeginn und nach 7tägiger Steroideinnahme abgenommen und daraufhin die folgenden Biomarker mittels ELISA-Technik bestimmt: TNF, IL-1 β , IL-6, TNF-Rezeptor I (TNFR1), TNFR2, Osteoprotegerin (OPG), Rezeptor Aktivator von NF-kappaB (RANKL), Cathepsin K, OC, COMP, VEGF und bFGF. Weiters wurden die Serumspiegel der Biomarker hinsichtlich der befallenen Gelenk-

fläche nach dem Lansbury-Index korrigiert.

SIGNIFIKANTE REDUKTION DER BIOMARKER

Unter der einwöchigen Steroidtherapie kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Krankheitsaktivität, der DAS 28 fiel von $4,85 \pm 0,12$ auf $3,60 \pm 0,11$, $p < 0,0001$. Auch die Blutsenkungsgeschwindigkeit (31 ± 2 vs. 17 ± 1 mm/h, $p < 0,0001$) und das CRP ($2,27 \pm 0,29$ vs. $0,92 \pm 0,11$ mg/dl, $p < 0,001$) gingen signifikant zurück.

Weiters fanden wir signifikante Reduktionen von TNF ($29,7 \pm 8,6$ vs. $13,2 \pm 4,9$ pg/ml, $p = 0,001$), IL-6 ($20,3 \pm 3,6$ vs. $8,7 \pm 2,3$ pg/ml, $p = 0,004$), VEGF (563 ± 51 vs. 486 ± 43 pg/ml, $p = 0,004$), bFGF ($9,7 \pm 1,1$ vs. $7,4 \pm 1,1$ pg/ml, $p = 0,024$), OPG ($4,93 \pm 0,36$ vs. $4,21 \pm 0,24$ pmol/ml, $p < 0,016$), Cathepsin K (228 ± 28 vs. 203 ± 26 pmol/ml, $p = 0,001$), COMP ($11,7 \pm 0,6$ vs. $9,4 \pm 0,5$ U/L, $p < 0,001$) unter der kurzzeitigen Steroidtherapie.

Nach der Gewichtung gemäß dem Lansbury-Index korrelierten folgende Biomarker mit dem 28-joint count: TNF ($r = 0,19$ vor Gewichtung, $r = 0,38$ nach Gewichtung), IL-6 ($r = 0,44$ vor Gewichtung, $r = 0,26$ nach Gewich-

tung), Cathepsin K ($r = 0,37$ vor Gewichtung, $r = 0,29$ nach Gewichtung), CTXI ($r = 0,24$ vor Gewichtung, $r = 0,26$ nach Gewichtung), COMP ($r = 0,11$ vor Gewichtung, $r = 0,31$ nach Gewichtung), CRP ($r = 0,26$ vor Gewichtung, $r = 0,39$ nach Gewichtung).

FAZIT

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass durch eine kurzzeitige Steroidtherapie die Serumspiegel vieler Biomarker signifikant reduziert werden. Bemerkenswerterweise konnte die Korrelation von einigen getesteten Biomarkern mit dem 28-joint count nochmals deutlich erhöht werden, wenn die Gelenkoberfläche der entzündeten Gelenke ins Kalkül gezogen wurde. Diese Beobachtung legt den Schluss nahe, dass die Spiegel der Biomarker die pathologischen Prozesse in eben diesen Gelenken gut reflektieren.

KORRESPONDENZ:

Dr. J. Grisar
Klinische Abteilung für Rheumatologie
Universitätsklinik für
Innere Medizin III
Medizinische Universität Wien
Währinger Gürtel 18-20
1090 Wien
Fax: ++43/1/40 400-4306
E-Mail:
johannes.grisar@meduniwien.ac.at



OA Dr. Josef Hermann

Die ankylosierende Spondylitis (AS) ist eine chronisch entzündliche rheumatische Erkrankung, die bevorzugt die Sakroiliakgelenke, die Wirbelsäule und die stammnahen Gelenke befällt. Etwa 30 % der Patienten haben eine konstant hohe Entzündungsaktivität, die in etwa 70 % dieser Patienten über einen Zeitraum von 10–15 Jahre zu einer Verknöcherung der Wirbelsäule führt (1). AS-Patienten haben deshalb gegenüber der Normal-

Einfluss der Einführung von TNF-Blocker auf den Gesundheitszustand der Patienten mit ankylosierender Spondylitis in der Bevölkerung

In Befragung signifikante Besserung

J. HERMANN, TH. MÜLLER, B. YAZDANI-BIUKI UND W. GRANINGER | KLINISCHE ABTEILUNG FÜR RHEUMATOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR INNERE MEDIZIN, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT GRAZ

bevölkerung ein 3-fach erhöhtes Risiko ihre Arbeit zu verlieren (2). Bis zur Einführung der TNF-Blocker bestand die Therapie der ankylosierenden Spondylitis (AS) hauptsächlich in der Verabreichung von nicht-steroidalen Antirheumatika und in der Verordnung der sogenannten "Bechterew-Gymnastik" (3). Auch der Einsatz von immunmodulatorischen Substanzen wie Salazosulfapyridin oder Methotrexat und die Verabreichung von Glukokortikoiden war wenig erfolgreich.

Nachdem kürzlich in randomisierten, Plazebo-kontrollierten Studien mit Tumor Nekrosis Faktor (TNF)-Blockern bei mehr als 50 % der Patienten auch im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung eine Reduktion der Krankheitsaktivität der AS von mehr als 50 % gezeigt werden konnte (4), haben wir in unserer Studie versucht, den Einfluss der Einführung von TNF-Blocker auf den Gesundheitszustand der Patienten und die subjektive Wirksamkeit dieser Therapeutika aus Sicht der Patienten zu evaluieren.

BEFRAGUNG ÜBER GESUNDHEITZUSTAND

Um die Jahreswende 2002/2003 – vor Einführung der TNF-Blocker zur Therapie der AS – und im Jahr 2005 – nach Einführung der TNF-Blocker – wurden alle Mitglieder der Vereinigung Morbus Bechterew in Österreich in einer postalischen Aussendung gebeten, an einer Befragung über ihren Gesundheitszustand teilzunehmen. In dieser Befragung wurden neben den epidemiologischen Daten die Krankheitsaktivität anhand der Deut-

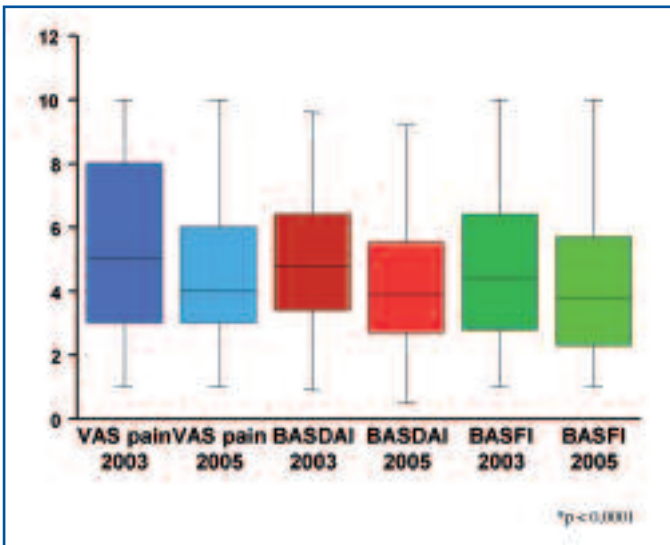


Abbildung 1: Mittlere (SD) Schmerzintensität (VAS), Krankheitsaktivität (BASDAI) und Funktionseinschränkung (BASFI) von AS-Patienten, die vor und nach der Einführung von TNF-Blocker befragt wurden

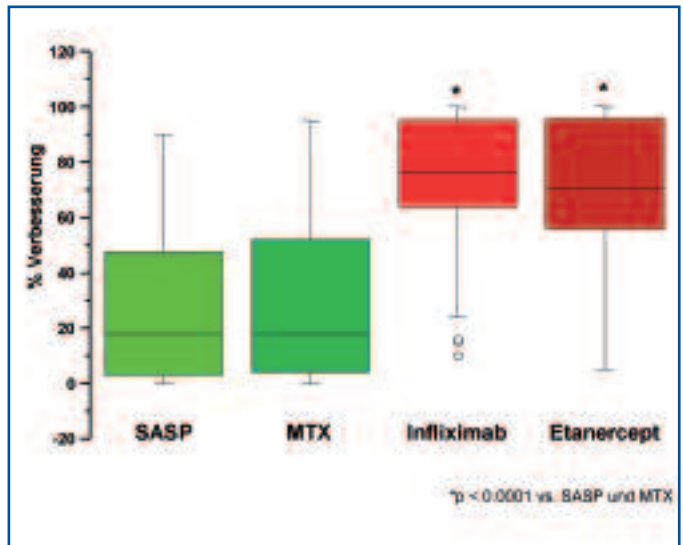


Abbildung 2: Mittlere (SD) Schmerzintensität (VAS), Krankheitsaktivität (BASDAI) und Funktionseinschränkung (BASFI) von AS-Patienten, die vor und nach der Einführung von TNF-Blocker befragt wurden

schon Version des Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), die funktionelle Beeinträchtigung im Alltag anhand des Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI) und das globale, durch die AS hervorgerufene, Schmerzempfinden anhand einer ordinalen 11-teiligen Visual Analogue Scale (VAS 0-10) abgefragt. In der zweiten Umfrage wurden die AS-Patienten zusätzlich anhand einer fünfteiligen Skala nach einer Änderung des Gesundheitszustandes gegenüber der ersten Befragung im Jahr 2003 und nach der Wirksamkeit der versuchten immunmodulatorischen Therapie mit Salazosulfapyridin, Methotrexat oder TNF-Blocker anhand einer 100 mm VAS (keine Wirksamkeit – 100 %ige Wirksamkeit) befragt. Die Diagnose einer AS wurde anhand von 100 zufällig ausgewählten AS-Patienten überprüft und bei 97 davon bestätigt. Bei zwei Patienten lag eine undifferenzierte Spondylarthropathie und bei einem Patienten eine diffuse idiopathische skeletale Hyperostose vor.

Die statistische Auswertung erfolgte auf einem MacIntosh Computer mittels der Software JMP Version 1.5.2. In der beschreibenden Statistik wurden Mittelwert und Standardabweichung und bei fehlender Normalverteilung Median und Variationsbreite errechnet. Für die statistische Auswertung wurden bei fehlender Normalverteilung Mann-Whitney-U-Test und der Kruskal-Wallis-Test eingesetzt. Ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant erachtet.

ERGEBNISSE

Bei der ersten Befragung retournierten 667 AS-Patienten (47,6 %) den Fragebogen, wovon 665 [469 Männer, 196 Frauen; Alter 52 (12) Jahre] auswertbar waren. Die Patienten berichteten einen medianen (Variationsbreite) BASDAI von 4,8 [0,9–9,6], einen medianen BASFI von 4,4 [1–10] und einen medianen Schmerzbereich von 5 [1–10]. Der Großteil der Patienten (65,1 %) gaben einen BASDAI > 4 an und 107 Patienten (16,1 %) berichteten einen BASDAI > 7. Der BASFI korrelierte dabei mit der Krankheitsaktivität und nur schwach mit dem Alter der Patienten.

In der zweiten Umfrage retournierten 368 AS-Patienten (38,8 %) (245 Männer, 123 Frauen; mittleres Alter 53 [12]) Jahre den Fragebogen. Der mediane Schmerzscore verbesserte sich seit der Einführung der TNF-Blocker signifikant auf 4,0 [1–10], der BASDAI als Ausdruck der Krankheitsaktivität auf 3,9 [0,5–9,2] und die Funktion (gemessen anhand des BASFI) auf 3,8 [1–10] ($p < 0,001$) (Abb. 1). Der Gesundheitszustand verbesserte sich gegenüber 2003 bei 37 % der 2005 befragten AS-Patienten, blieb unverändert bei 40 % und verschlechterte sich bei 23 % der befragten Patienten. 59 Patienten (16,4 %) wurden in dieser Zeit mit Salazosulfapyridin, 33 (9,5%) mit Methotrexat, 43 (12,4 %) mit Infliximab, 24 (7,0 %) mit Etanercept und 225 Patienten (62,8 %) mit NSAR behandelt. Patienten, die unter einer anti-TNF-Therapie standen, berichteten über eine signifikant

größere Verbesserung der klinischen Symptome im Mittel um 72,1 (25) % als Patienten unter Salazosulfapyridin (27,1 [26,7] %) oder unter Methotrexat Therapie (29,6 [28,8] %) (Abb. 2). Beide TNF-Blocker wurden von den Patienten als gleich wirksam eingeschätzt wobei die klinische Besserung unter Infliximab 74,0 (25,1) % und unter Etanercept 70,1 (24,4) % betrug. 157 AS-Patienten, die an beiden Umfragen teilgenommen hatten, berichteten über einen signifikanten Abfall der medianen (Verteilungsbereich) Schmerzintensität von 6,0 [1-10] auf 4,0 [1-10]; $p < 0,0001$ und des BASDAI von 4,7 [0,9–9,0] auf 4,3 [0,9–8,8]; ($p < 0,05$). Der BASFI als Ausdruck der funktionellen Beeinträchtigung der AS-Patienten änderte sich innerhalb des untersuchten Zeitraum in dieser Gruppe der Befragten nicht (4,3 [1–9,6] vs. 4,0 [1,1–10]). Allerdings wurden in der Gruppe der AS-Patienten, die an beiden Umfragen teilgenommen haben, nur 24 (15,3 %) mit TNF-Blocker behandelt.

FAZIT

Seit der Einführung von TNF-Blocker in der Therapie der AS haben sich die Krankheitsaktivität gemessen anhand des BASDAI, die funktionelle Beeinträchtigung im Alltag, gemessen anhand des BASFI, als auch die Schmerzintensität bei den untersuchten Patienten signifikant verbessert. Auch in der Gruppe der Patienten, die an beiden Umfragen teilgenommen haben, wurde eine signifikante Besserung der Schmerzintensität als auch der Krankheitsakti-

vität beobachtet. TNF-Blocker waren aus Sicht der Patienten deutlich besser wirksam als die herkömmlichen Immunmodulatoren Salazosulfapyridin und Methotrexat. Ob diese Verbesserung des Gesundheitszustandes der AS-Patienten auf den Einfluss einer Therapie mit TNF-Blocker oder auf die durch die Aufklärung von Ärzten und Patienten verbesserte Betreuung von AS-Patienten zurückzuführen ist, sollte in weiteren Studien untersucht werden.

LITERATUR

- (1) Gran JT, Skomsvoll JF (1997) The outcome of ankylosing spondylitis: a study of 100 patients. *Br J Rheumatol* 36: 766-771
- (2) Boonen A, Chorus A, Miedema H, van der Heijde D, Landewe R, Schouten H, et al (2001) Withdrawal from labour force due to work disability in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 60: 1033-1039
- (3) Braun J, Brehan M, Maksymowych WP (2002) Therapy for ankylosing spondylitis: new treatment modalities. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 16: 631-651
- (4) Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A, Alten R, Golder W, et al (2002) Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 359: 1187-1193
- (5) Ruof J, Stucki G (1999) Comparison of the Dougados Functional Index and the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index. A literature review. *J Rheumatol* 26: 955-960

KORRESPONDENZ:

OA Dr. Josef Herrmann
Abteilung für Rheumatologie
Universitätsklinik für Innere Medizin,
Medizinische Universität Graz
Auenbruggerplatz
5020 Graz
Fax: ++43/316/385-6853
E-Mail: josef.herrmann@meduni-graz.at



Dr. Pia M. Haindl



Prim. Dr. Burkhard F. Leeb

Gicht (Arthritis urica) betrifft 1–2 % der Erwachsenen und ist die häufigste Ursache von entzündlicher Arthritis bei Männern. Die Prävalenz steigt mit dem Alter, 7 % der Männer über 65 und 3% der Frauen über 85 haben Gicht. Obwohl die Pathogenese mit Ablagerung von Harnsäurekristallen gut verstanden wird, kann die Diagnose mitunter schwer zu stellen sein. Diagnosekriterien für Gicht wurden erstmalig 1963 in Rom beschrieben, später auch in New York und schließlich durch die ARA im Jahr 1977 festgelegt. Nun hat die EULAR (Europäische Rheumaliga) in einem Entscheidungsprozeß mittels Delphi-Methode versucht Empfehlungen für Diagnose und das Management der Gicht zusammenzustellen, welche klinische Aspekte, Labor und Bildgebung sowie Effektivität der Therapie mit wissenschaftlichen Erkenntnissen in Zusammenhang setzen.

EULAR-EMPFEHLUNGEN ZUR DIAGNOSE DER GICHT (1)

Neunzehn Rheumatologen aus 13 europäischen Ländern bildeten die entscheidungskräftige Expertengruppe. Zunächst reichte jeder Experte unabhängig Vorschläge mit Schlüsselhalten betreffend die klinische Diagnose ein. Eine Liste wurde erstellt und im Evaluierungsverfahren jede einzelne Aussage durch jeden Experten befürwortet oder abgelehnt. Es wurden jene Vorschläge akzeptiert, welche zumindest 50 % Zustimmung erhielten, Vorschläge mit weniger als 33 % Zustimmung wurden von der Liste gestrichen. Nach mehreren Durchgängen konnten schließlich zehn Aussagen ermittelt werden. In einer zweiten Runde wurde die wissenschaftliche Evidenz für Diagnosekriterien der Gicht ge-

sucht. In der dritten und letzten Runde wurden die Empfehlungen basierend auf der Expertenmeinung als auch der wissenschaftlichen Belegbarkeit beschlossen.

Folgende Empfehlungen zur Diagnose der Gichterkrankung wurden festgelegt. Hinsichtlich der strength of recommendation durch die Experten sind unterschiedlicher Gewichtungen festzustellen:

1. Akute Attacken mit sich rasch entwickelnden Schmerzen, Schwellung und Druckschmerzhaftigkeit, welche innerhalb von 6–12 Stunden auftreten – insbesondere mit Rötung – sind höchst suspekt auf Kristall-induzierte Entzündung, wenn auch nicht spezifisch für Gicht.
2. Typisches Bild der Gicht (z. B. rezidivierende Podagra mit Hyperurikämie) erlaubt die Diagnose, jedoch ist diese erst durch Nachweis von Kristallen bewiesen.
3. Nachweis von Natrium-Uratsteinen in Gelenksflüssigkeit oder im Tophusaspirat lässt die definitive Diagnose stellen.
4. Eine routinemäßige Untersuchung der Synovialflüssigkeit auf Kristalle in entzündeten Gelenken, wo bisher noch keine Diagnose gestellt werden konnte, ist anzustreben.
5. Nachweis von Uratsteinen in asymptomatischen Gelenken erlaubt die Diagnose einer Gicht im Intervall.
6. Gicht und Sepsis können gleichzeitig bestehen. Bei Verdacht auf septische Arthritis sollte eine Gramfärbung und Kultur der Synovialflüssigkeit durchgeführt werden, auch wenn Kristalle nachweisbar sind.
7. Der wichtigste Risikofaktor ist erhöhte Harnsäure im Serum. Dieser alleine bestätigt jedoch nicht die Diagnose, da viele

EULAR-Empfehlungen für Diagnose und Therapie der Gicht

Empfehlungen auch als Katalysator für Diskussionen am Behandlungskonzept gedacht

P. M. HAINDL UND B. F. LEEB | 2. MEDIZINISCHE ABTEILUNG, NÖ ZENTRUM FÜR RHEUMATOLOGIE, HUMANIS-KLINIKUM NÖ, STOCKERAU

Menschen mit Hyperurikämie keine Gicht entwickeln bzw. bei akuten Gichtanfällen Harnsäurewerte im Normbereich liegen können.

8. Bei bestimmten Gichtpatienten sollte die renale Harnsäureausscheidung gemessen werden, insbesondere bei positiver Familienanamnese mit früher Erstmanifestation, bei Beginn vor dem 25. Lebensjahr und bei Patienten mit Nierensteinen.
9. Röntgenbilder sind für die Differentialdiagnose nützlich und können typische Veränderungen der chronischen Gicht zeigen. Für die Bestätigung der Diagnose in der Frühphase oder bei akutem Anfall sind sie nicht geeignet.
10. Risikofaktoren für Gicht und assoziierte Co-Morbiditäten sollten erfragt und untersucht werden, inklusive Zeichen des metabolischen Syndroms.

EULAR-EMPFEHLUNGEN ZUM MANAGEMENT DER GICHT (2)

Da Gicht verschieden und leider häufig auch suboptimal therapiert wird, wurden in einem weiteren Verfahren durch die gleiche Expertengruppe EULAR-Empfehlungen für die Behandlung erarbeitet. Hierbei wurde versucht nicht nur die therapeutische Effektivität, sondern auch die Kosteneffektivität der relevanten Therapien zu berücksichtigen. Neuerlich wurden mittels Delphi-Methode zunächst allgemein gültige Aussagen zur Therapie zusammengestellt und ein Konsens gesucht. Anschließend wurden in einer systematischen Suche wissenschaftliche Erkenntnisse zusammengetragen und beides miteinander kombiniert. Folgendes Ergebnis kam zustande gereiht nach allgemeiner Therapie, Management des akuten Anfalls und Dauerbe-

handlung der Gicht:

1. Optimale Gichtbehandlung benötigt nicht-pharmazeutische sowie pharmazeutische Modalitäten. Sie sollte abgestimmt werden auf (a) spezifische Risikofaktoren (wie Harnsäurewerte, vorangehende Attacken, Radiologie), (b) die Klinik (akuter Anfall, Rezidiv, Intervall, tophöse Gicht) sowie (c) allgemeine Risikofaktoren (Alter, Geschlecht, Adipositas, Alkoholkonsum, harnsäuresteigernde Medikation, Medikamenteninteraktion, Co-Morbiditäten).
2. Patientenschulung und Anpassung des Lebensstils mit Gewichtsreduktion, Diät, reduziertem Alkoholenuss (v. a. Bier) sind Kernpunkte des Managements.
3. Co-Morbiditäten und Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Hypertonie, Hyperglykämie, Übergewicht und Rauchen und deren Management sind ein wichtiger Bestandteil der Gichtbehandlung.
4. Orales Colchicin und/oder NSAR sind/ist die First-line Therapie des akuten Gichtanfalls. Vorausgesetzt, es bestehen keine Kontraindikationen, sind NSAR eine gut akzeptierbare Wahl.
5. Hochdosierte Dosen von Colchicin führen zu Nebenwirkungen; niedrigdosierte Dosen (z. B. 0,5 mg 3 x tgl.) können bei einigen Patienten im akuten Anfall ausreichen.
6. Gelenkpunktion und intra-artikuläre Injektion von langwirkenden Steroiden ist eine effektive und sichere Behandlung der akuten Gicht.
7. Harnsäure reduzierende Therapie ist induziert bei Patienten mit rezidivierenden Gichtanfällen, bei Arthropathie, Tophi oder radiologischen Veränderungen.
8. Das therapeutische Ziel der

harnsäureenkenden Behandlung ist die Auflösung der Kristalle zu bewirken und eine weitere Kristallbildung zu verhindern; dies wird erreicht durch einen Harnsäurespiegel unter dem Sättigungspunkt für Natriumurat (< 380 mcg/l = 6,4 mg/dl).

9. Allopurinol ist ein passendes Medikament für die Langzeittherapie zur Harnsäurereduktion; es sollte niedrig dosiert begonnen (z. B. mit 100 mg/Tag) und je nach Bedarf alle 2–4 Wochen um 100 mg gesteigert werden. Eine Dosisanpassung ist bei niereninsuffizienten Patienten erforderlich. Falls eine Allopurinol-Toxizität auftritt, gibt es folgende Alternativen: andere Xanthinoxidase-Inhibitoren, Urikosurika oder Allopurinol Desensi-

bilisierung (nur bei mildem Erythem).

10. Urikosurische Substanzen wie Probenecid und Sulphinpyrazon können als Alternative zu Allopurinol bei Patienten mit normaler Nierenfunktion benützt werden, Urolithiasis ist eine relative Kontraindikation. Es ist möglich Benzbromaron bei Patienten mit milder bis mittelschwerer renaler Insuffizienz anzuwenden, diese besitzen jedoch ein hepatotoxisches Risiko.

11. Colchicin (0,5 mg – 1 mg/Tag) und/oder NSAR können/kann prophylaktisch in den ersten Monaten der harnsäureenkenden Therapie gegen akute Anfälle eingesetzt werden.

12. Bei Gicht sollte, wenn mög-

lich, eine diuretische Therapie beendet werden; bei Hypertonie und Hyperlipidämie sollten Losartan und Fenofibrat in Erwägung gezogen werden. Diese besitzen urikosurische Effekte.

Es ist zu erwarten, dass durch die Entwicklung dieser Empfehlungen sowohl für Diagnose als auch Behandlung die Behandlungsaussichten dieser prognostisch günstigen Gelenkerkrankung weiter verbessert werden können, weil diese Empfehlungen auch als Katalysator für Diskussionen aller Beteiligten am Behandlungskonzept gedacht sind.

LITERATUR

(1) Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Lioté F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Pimentão J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T,

I. Zimmermann-Görska I (2006) Eular evidence based recommendations for gout – Part I Diagnosis. Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). Ann Rheum Dis 65: 1301-1311

(2) Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, Gerster J, Jacobs J, Leeb B, Lioté F, McCarthy G, Netter P, Nuki G, Perez-Ruiz F, Pignone A, Pimentão J, Punzi L, Roddy E, Uhlig T, Zimmermann-Görska I (2006) Eular evidence based recommendations for gout – Part II Management. Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCI-SIT). Ann Rheum Dis 65: 1312-1324

KORRESPONDENZ:

Prim. Dr. Burkhard F. Leeb
2. Medizinische Abteilung
NÖ Zentrum für Rheumatologie
Humanis-Klinikum NÖ
Landstrasse 18
2000 Stockerau
Fax: +43/2266/609707
E-Mail: leeb.humanis@kav-kost.at



Prim. Dr. Gudrun Lind-Albrecht

Fibromyalgie – Schmerz und Erschöpfung

Verlauf nach Gasteiner Heilstollentherapie im Rahmen der Kurbehandlung

G. LIND-ALBRECHT, K. ALTHUBER UND G. MAYERHOFER | GASTEINER HEILSTOLLEN, BAD GASTEIN

MULTIMODALES THERAPEUTISCHES KONZEPT

Über die mittelfristigen Rehabilitations- und Kurerfolge beim Fibromyalgie-Syndrom (FMS) existieren bisher nur wenige aussagekräftige Studien (1). Insbesondere die Schmerztherapie gestaltet sich nach wie vor schwierig, wenn auch neuere medikamentöse Optionen sowie das multimodale therapeutische Konzept gewisse leichte diesbezüglich Verbesserungen gebracht haben. Aufgrund der Komplexität der Erkrankung wird die Schmerzabklärung von einigen Autoren als kein realistisch Langzeittherapieziel angesehen (2). FMS-Patienten berichten aber immer wieder, dass die Gasteiner Heilstollentherapie (Kombinationstherapie aus Hyperthermie und Radonaufnahme über Lunge und Haut) ihnen überraschende Schmerzlinderungseffekte gebracht habe. Eine kontrollierte (randomisierte) Studie soll hier Klarheit über den schmerztherapeutischen Zusatznutzen bringen. Zu deren Vorbereitung wurde die hier vorgestellte Pilotstudie durchgeführt.

BEFRAGUNG ZU KURANFANG, KURENDE UND 4 MONATE DANACH

21 Patienten mit gesicherter Fibromyalgie (ACR-Klassifikationskriterien), deren Aufnahme zur Kur zwischen Woche 9 und Woche 18 des Jahres 2006 lag, wurden bei Kuranfang (T1), Kurende (T2) und 4 Monate später (T3) befragt. Zielvariablen waren die Schmerzstärke und das Ausmaß der Erschöpfung (Messinstrumente jeweils visuelle Analogskala = VAS 0...10), die Einnahmetage für Schmerzmittel, die Morgensteifigkeit der Hände/des Körpers insgesamt (in Minuten), die subjektive Einschätzung des Kurerfolges, die funktionelle Beeinträchtigung (Messinstrument FIQ, nur bei T3).

Begleitmerkmale waren Alter, Krankheitsdauer, Anzahl der Tender points, weitere Medikation (inklusive SSRI), Begleiterkrankungen. Neben der eigentlichen Heilstollentherapie wurde ein (nicht standardisiertes) physikalisches Begleitprogramm (mit passiven und aktivierenden, ganzheitlichen TCM-orientierten und sporttherapeutischen Einheiten sowie edukativen Elementen) angeboten.

Als Einschlusskriterium galt neben der Diagnosesicherheit die Mindestanzahl von insgesamt 6 Einfahrten in den Gasteiner Heilstollen.

ERGEBNISSE

21 Patienten (20 Frauen, 1 Mann), mittleres Alter 59 Jahre, mittlere Krankheitsdauer 20 Jahre, mittlere Anzahl der Tender points 17/18 waren inkludiert. Schmerzmittel nahmen 16 Patienten, Antidepressiva bzw. SSRI 5. Der Kurverlauf beinhaltete durchschnittlich 9 Stolleneinfahrten. Der Rücklauf auf die Nachbefragung bei T3 (4 Monate nach der Kur) betrug 76 % (16 von 21 Patienten).

SCHMERZVERLAUF

Die Schmerzstärke (laut VAS 0...10) war zum Kurende bei 15 Patienten (= 71 %) verringert. Der Mittelwert war von 6,8/10 bei T1 auf 2,5/10 bei T2 sowie auf 3,7/10 bei T3 nach 4 Monaten reduziert. Der mittlere Umfang der Schmerzlinderung betrug bei T2 51 % und bei T3 47 % des Ausgangswertes. Die Effektstärke als Maß für die Relevanz war mit E = 1,3 bei T2 und E =

Die vorliegende Pilotstudie dient der Vorbereitung einer kontrollierten (randomisierten) Studie zur Überprüfung des Zusatzeffektes der Gasteiner Heilstollentherapie beim Fibromyalgie-Syndrom (FMS). Es wurden 21 Patienten mit FMS anlässlich ihrer Kur am Gasteiner Heilstollen (multimodales Therapiekonzept unter Einschluss der kombinierten Hyperthermie/ Radontherapie) bei Aufnahme und Entlassung sowie im Follow-up nach 4 Monaten befragt. Zielvariablen waren: Schmerz, Erschöpfung, Morgensteifigkeit, Medikamentenverbrauch und Funktionseinschränkung. Messinstrumente waren visuelle Analogskala und FIQ. Es zeigte sich eine relevante Schmerzlinderung sowohl bei Kurende als auch anhaltend nach 4 Monaten (Effektstärke jeweils > 1) und ein deutlicher Rückgang der Erschöpfung (Effektstärke = 1).

1,2 bei T3 ausgesprochen hoch. Einen mindestens 20 %igen Rückgang der Schmerzen verzeichneten bei T2 15 Patienten (71 %) und bei T3 14 Patienten (87,5 % der Antwortenden bzw. 66,6 % der Gesamtgruppe). Einen mindestens 50 %igen Rückgang der Schmerzen verzeichneten bei T2 9 Patienten (42 %) und bei T3 8 Patienten (50 % der Antwortenden bzw. 38 % der Gesamtgruppe).

Komplett schmerzfrei waren bei T2 und T3 jeweils 3 Patienten. (In der Gruppe der Patienten, die bei T3 nicht antworteten, sind „Therapieversager“ zu vermuten, da sie zwar bei T1 weniger Schmerzen als die Antwortenden hatten, aber dennoch bei T2 einen deutlich geringeren Linderungseffekt.)

Die Einnahmehäufigkeit von Schmerzmitteln war 4 Monate nach der Kur um durchschnittlich 31 % reduziert – von 3,4 auf 2,1 Einnahmetage/Woche. Eine mind. 50 %-Reduktion gaben 7 Patienten an, eine 100 %ige Reduktion 5 Patienten.

VERLAUF DER ERSCHÖPFUNG

Das mittlere Ausmaß der Erschöpfung (VAS 0...10) sank von 8,1/10 bei Kurbeginn auf 4,7/10 nach 4 Monaten. Der durchschnittliche Rückgang der Erschöpfung betrug 35 %; die Effektivität von 1,0 zeigt einen starken Effekt an. 13 der 16 antwortenden Patienten gaben eine mindestens 20 %ige Linderung der Erschöpfung an; bei 6 Patienten war noch eine mindestens 50 % Linderung zu verzeichnen. 2 Patienten gaben keinerlei Erschöpfung mehr an.

WEITERE PARAMETER

Die durchschnittliche morgendliche Steifigkeit war von 50 Minuten bei Kurbeginn auf 5 Minuten bei Kurende und 35 Minuten nach 4 Monaten reduziert. Die Anzahl der „Wohlfühl-Tage“ pro Woche (laut FIQ) wurde nach 4 Monaten mit 4,8 angegeben. Den Kurerfolg allgemein beurteilten nach 4 Monaten 15 Patienten (94 % der Antwortenden bzw. 70 % der Gesamtgruppe) als gut.

INTERPRETATION MIT VORBEHALT

Die Daten der vorliegenden Pilotstudie dürfen sicher nur mit Vorbehalt interpretiert werden, da es sich zum Einen um eine kleine Fallzahl und zum Anderen um eine Selektion von Fibromyalgie-Patienten handelt, welche sich diese Art der Kur selbst gewünscht haben. Dennoch wird sichtbar, dass mit dem multimo-

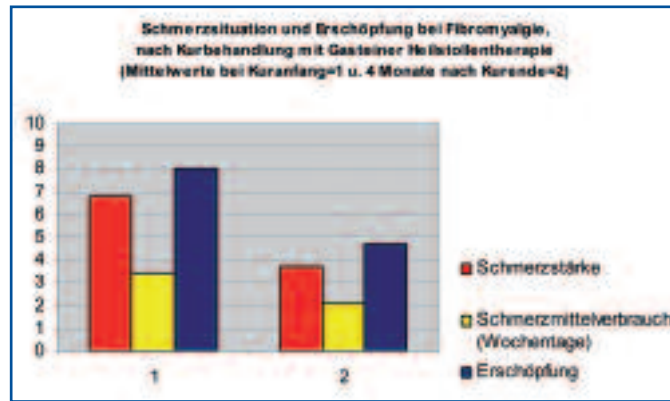


Abbildung 1: Vergleich der Parameter Schmerz, Schmerzmittelverbrauch und „Erschöpfung“ zu Kurbeginn und 4 Monate nach Kurende

dal Therapieprogramm unter Einbeziehung der Gasteiner Heilstollentherapie – als kombinierte Hyperthermie und Radonaufnahme über Haut und Atemwege – kurz- und mittelfristig positive Effekte für FMS-Betroffene zu verzeichnen sind. Eine mindestens 4 Monate anhaltende relevante Linderung der Schmerzen und der Erschöpfung konnte für die Mehrheit der Patienten erreicht werden.

Selbst unter fortwährender kombinierter medikamentöser Therapie ist beim FMS nur in 30–50 % eine Schmerzlinderung zu erzielen (3). Der hier aufgezeigte Schmerzlinderungseffekt über physikalische Therapie (in einem multimodalen Programm) passt zu einzelnen Berichten zur analgetischen Wirkung der Hyperthermie beim FMS (4). Zum anderen ist gerade nach der Gastei-

ner Heilstollentherapie bei Schmerzpatienten für die Substanz P eine Abnahme und für die Beta-Endorphine eine Erhöhung dokumentiert (5, 6). Auch experimentell konnte im Tierversuch nach Radonapplikation eine Erhöhung der zentral verfügbaren Enkephaline aufgezeigt werden (7). Sowohl die Substanz P als auch die Enkephaline/Endorphine stehen im Mittelpunkt wichtiger Hypothesen zur Pathogenese des FMS.

Ohne am Stellenwert der aktivierenden und der edukativen Elemente in der Fibromyalgie-Behandlung (8) zu rütteln, muss den Möglichkeiten der längerfristigen Schmerzlinderung beim FMS nachgegangen werden. Eine Überprüfung der in dieser Pilotstudie aufgezeigten Effekte mittels einer kontrollierten Studie und längerem Follow-up

muss folgen, um den eigentlichen Beitrag der Gasteiner Heilstollentherapie in dem multimodalen Behandlungs-Konzept zum Kurerfolg bei Fibromyalgie zu sichern.

LITERATUR

- (1) Jäckel WH, Traber U, Gerdes N (2004) Stationäre Rehabilitative bei Fibromyalgie-Betroffenen. Akt. Rheumatol 29: 270-275
- (2) Fürst G (2006) Das Fibromyalgie-Syndrom – immer noch ein Mysterium? Edit Orthopädische Praxis 42: 3:III
- (3) Lunzer R, Skrabl P, Rainer F (2006) Das Fibromyalgie-Syndrom aus rheumatologischer Sicht: klinisches Bild, Diagnosekriterien, rheumatologische Differenzialdiagnosen. Orthopädische Praxis 42 (3):141
- (4) Schmidt KL (2004) Zur Wirkung einer Ganzkörperhyperthermie. Phys Med Rehab Kuror 14: 227-223
- (5) Graf A, Minnich B (1999) Nachweis einer Schmerzlinderung durch die Gasteiner Heilstollenkur – Ergebnisse einer psychologischen und neuroendokrinen. Evaluierung. Frankfurt am Main, Verlag Peter Lang, pp 203
- (6) Bernatzky G et al (1990) Auswirkungen niedrig dosierter ionisierender Strahlung auf regulatorische Peptide im Blut und Geweben. Z Phys Med Klin Sonderheft 2; 19: 36-53
- (7) Yamaoka K et al (1994) Changes in biogenic amine neurotransmitters in rabbit brain after radon inhalation. Neurosciences 20: 217-221
- (8) Lind-Albrecht G (2006) Patientenschulung in der Rehabilitationsbehandlung bei Fibromyalgie. Orthopädische Praxis 42: 181-186

KORRESPONDENZ:

Prim. Dr. G. Lind-Albrecht
Gasteiner Heilstollen
5645 Böckstein / Bad Gastein
Fax: ++43/6434/375366
E-Mail: lind-albrecht@gasteiner-heilstollen.com



Dr. Herwig Pieringer

Wenn sich Patienten mit chronischer Polyarthrit (cP) operativen Eingriffen unterziehen müssen, stellt sich die Frage, wie mit der antirheumatischen Behandlung in dieser Phase umgegan-

Die Gabe von Antirheumatika vor elektiven operativen Eingriffen

Evidenzbasierte Entscheidungshilfen sind spärlich

H. PIERINGER, U. STUBY UND G. BIESENBACH | 2. MEDIZINISCHE ABTEILUNG, ALLGEMEINES KRANKENHAUS LINZ

gen werden soll. Das grundsätzliche Problem besteht darin, dass zum einen nachteilige Effekte auf die Wundheilung sowie postoperative Komplikationen vermieden werden sollen, zum anderen jedoch die Grunderkrankung ausreichend unterdrückt werden soll.

Eine Literaturrecherche zeigte, dass Informationen zu

dieser Problematik spärlich sind. Während es für die Handhabung von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), Glukokortikoiden (GK) und Methotrexat (MTX) Daten gibt, die das Ableiten eines sinnvollen perioperativen Vorgehens möglich erscheinen lassen, so sind für andere traditionelle disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)

sowie für die neueren Biologicals nur wenige Publikationen, die in der Beantwortung dieser Frage weiterhelfen können, vorliegend.

Ziel dieser Arbeit ist, publizierte Daten über die Handhabung der verschiedenen Antirheumatika in der perioperativen Phase zusammenzufassen. Somit sollte die Entscheidungsfindung des behandelnden Arztes erleichtert werden.

DMARDS

Einige – meist retrospektive – Studien untersuchten die perioperative Sicherheit von MTX. Die ersten Papers wurden in den frühen 1990er Jahren publiziert. Zuerst konnten keine klaren Schlüsse gezogen werden, da einige Untersuchungen eine erhöhte Komplikationsrate bei perioperativ fortgesetzter Gabe von MTX fanden [1, 2]. Mittlerweile wurden jedoch mehrere Arbeiten publiziert, die bei einer fortlaufenden MTX-Gabe keine vermehrten postoperativen Komplikationen feststellen konnten [3, 4, 5, 6, 7]. In der größten diesbezüglichen Studie (prospektiv) analysierten Grennen et al. [7] das Outcome von insgesamt 388 Patienten. Interessanter Weise hatten jene Patienten mit fortlaufender MTX-Therapie postoperativ statistisch signifikant weniger Komplikationen als jene mit unterbrochener Therapie. Gleichzeitig kam es in letzterer Gruppe auch vermehrt zu Schüben der cP. Zusammenfassend scheint es, dass MTX perioperativ im Allgemeinen fortgesetzt werden kann. Vorsicht sollte jedoch bei jenen Patienten mit signifikanten Komorbiditäten warten, bei denen perioperativ eine deutlich veränderte Pharmakokinetik eintreten könnte (z. B. passager reduzierte glomeruläre Filtrationsrate bei vorbestehender inzipienter Nephropathie).

LEFLUNOMID

Für Leflunomid liegen sehr wenige Daten vor. Während in einer retrospektiven Studie häufiger Wundheilungsstudien beobachtet worden sind [8], wurde in einer prospektiven Studie bei durchgehender Leflunomid-Gabe keine erhöhte Rate an Komplikationen gefunden [9]. Da die Halbwertszeit (HWZ) des aktiven Metaboliten sehr lang ist, müsste Leflunomid präoperativ über zumindest 2 Monate pausiert werden, um eine relevante Änderung der Plasmaspiegel zu erzielen. Da dies möglicherweise nicht notwendig ist, ist

Abbildung 1: Empfehlungen zur zusätzlichen GK-Gabe bei chirurgischen Patienten mit gestörter endogener Kortisolproduktion modifiziert nach Salem et al. [28]. Wenn von anästhesiologischer Seite zulässig kann auch eine entsprechende orale Verabreichung erfolgen

| Operationstyp | GK-Supplementation |
|--|--|
| Oberflächliche Eingriffe Lokalanästhesie < 1 Stunde (z. B. zahnärztliche Eingriffe, Hautbiopsien) | Fortsetzen der regulären Dosis |
| Kleine Eingriffe (z. B. Herniotomie) | 25 mg Hydrokortison oder 5 mg Methylprednisolon i.v. am OP-Tag |
| Mittlere Eingriffe (z. B. Gelenkersatz, offene Cholezystektomie, Kolonteilresektion, abdominelle Hysterektomie) | 50–75 mg Hydrokortison oder 10–15 mg Methylprednisolone i.v. am OP-Tag. Rasche Reduktion innerhalb von 1–2 Tagen |
| Schwere Eingriffe (z. B. Herzchirurgie, Whipple-OP) | 100–150 mg Hydrokortison oder 20–30 mg Methylprednisolone i.v. am OP-Tag. Rasche Reduktion innerhalb von 2–3 Tagen |

Abbildung 2: Zusammenfassung der Ergebnisse

| | |
|--------------------------------|--|
| MTX | Kann bei ansonsten gesunden Patienten perioperativ weitergegeben werden |
| Leflunomid | Unterbrechung scheint wegen der langen HWZ problematisch und das perioperative Risiko ist bis dato unklar |
| Sulfasalazin, Azathioprin | Unterbrechung am OP-Tag; wenige publizierte Studien |
| (Hydroxy-)chloroquin | Scheint sicher; lange HWZ; Unterbrechung am OP-Tag |
| TNF- α -Blocker | Wenige Studien; Bisherige Ergebnisse berichten von einem eher geringen Risiko; Unterbrechung der Therapie für einige Wochen vor der geplanten OP (abhängig von der Art der OP sowie des verwendeten TNF- α -Blockers), Wiederaufnahme nach abgeschlossener Wundheilung. Zukünftige Studien werden möglicherweise zu kürzerem Absetzen berechtigen |
| Anakinra, Rituximab, Abatacept | Keine Daten verfügbar |
| NSAR | Um Effekt auf Thrombozyten zu vermeiden, muss die Substanz 4-5 HWZ abgesetzt werden |
| GK | Perioperativ weitergeben. Erhöhung der Dosis bei Patienten mit gestörter endogener Kortisolsyntheseleistung je nach OP |

eine unveränderte perioperative Medikamentengabe zu überlegen. Bei einer Kombinationstherapie mit MTX gibt es jedoch Hinweise auf eine erhöhte Gefahr von Wundinfektionen [10].

SULFASALAZIN, AZATHIOPRIN UND CHOROQUIN

Kaum Daten gibt es zu Sulfasalazin, Azathioprin und (Hydroxy-)Chloroquin bei cP-Patienten [11, 12]. Einige Informationen können von experimentellen Studien bzw. von Untersuchungen mit denselben Medikamenten bei anderen Erkrankungen abgeleitet werden. Da im Allgemeinen von einer guten perioperativen Verträglichkeit ausgegangen werden kann, setzen wir diese DMARDs lediglich am Operationstag ab, an dem Patienten sowieso nüchtern sein müssen.

TNF- α -BLOCKER

Einige kleine, fast ausschließlich retrospektiv durchgeführte Studien untersuchten den Einfluss von TNF- α -Blockern. Auch wenn die meisten Analysen in Abstract-Form präsentiert wurden und auch nicht spezifisch zur Evaluierung postoperativer Komplikationen angelegt wur-

den, so zeigt sich doch eine überraschend geringe Rate an Infektionen und Wundheilungsstörungen [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Eine Art „Empfehlung“ zur Handhabung der TNF-Antagonisten in der perioperativen Phase wurde vom Club Rhumatismes and Inflammation (CRI) erstellt [20]. Dem CRI nach sollte bei „sterilen“ Operationen (z. B. Cataract) Infliximab präoperativ 1 Monat, Adalimumab 3–4 Wochen und Etanercept 1–2 Wochen pausiert werden. Bei Operationen mit erhöhtem Infektionsrisiko (z. B. Gelenkersatz) wird eine längere Pause empfohlen (Infliximab 8 Wochen, Adalimumab 4–6 Wochen, Etanercept 2–3 Wochen). Postoperative sollte dem CRI zufolge die Therapie dann wieder aufgenommen werden, wenn die Wundheilung abgeschlossen ist und keine Infektionen vorliegen.

Vergleicht man nun die vorläufigen Ergebnisse der erwähnten Studien mit den Empfehlungen des CRI, so zeigt sich, dass letzterer zu einer relativ großzügigen Unterbrechung der TNF- α -Blocker rät. Ob möglicherweise eine doch wesentlich kürzere Therapieunterbrechung pe-

rioperativ ausreichend sein wird, muss durch zukünftige Studien geklärt werden. Derzeit lassen sich aus den publizierten Daten keine eindeutigen Strategien ableiten und somit scheint ein vorsichtiger Zugang ratsam.

Keine Daten liegen derzeit zu den anderen kommerziell erhältlichen Biologicals Anakinra, Rituximab und Abatacept vor.

NSAR, COXIBE

Durch ihre Eigenschaft, die Produktion von Thromboxan A2 zu hemmen, können NSAR auf Grund der resultierenden Thrombozytenaggregationshemmung die Blutungsneigung intraoperativ erhöhen und somit auch einen höheren Verbrauch von Erythrozytenkonzentraten zur Folge haben [21]. Soll dieser Effekt verhindert werden, so müssen NSAR präoperativ für 4–5 HWZ abgesetzt werden. Durch ihren unterschiedlichen Angriffspunkt ist der Einfluss von Coxiben auf die Blutgerinnung deutlich geringer [22]. Neben ihren positiven Eigenschaften, wie z. B. der postoperativen Einsparung von Opioiden, haben beide Substanzklassen jedoch auch das Potential, die Wund- und

Knochenheilung zu verzögern [23, 24].

GLUKOKORTIKOIDE

Exogen zugeführte GK können zu einer Unterdrückung der endogenen Kortisolproduktion führen. Somit besteht bei einem abrupten Absetzen einer bestehenden exogenen GK-Substitution die Gefahr schwerwiegender Komplikationen bis hin zum fatalen, irreversiblen Schock [25]. Andererseits haben GK negative Einflüsse auf Wund- und Knochenheilung [26]. Im Rahmen von Operationen wird bei Gesunden die Kortisolproduktion zum Teil erheblich gesteigert [27]. Daher ist es essentiell, bei Patienten mit reduzierter endogener Syntheseleistung die GK-Substitution auch perioperativ fortzusetzen und entsprechend dem Ausmaß der Operation auch zu erhöhen [28].

FAZIT

Zusammenfassend gibt es für die perioperative Handhabung von Antirheumatika nur begrenzt publizierte Daten. Ein weiteres Problem besteht darin, dass der zusätzliche Einfluss von Komorbiditäten – in Hinblick auf perioperativ veränderten Metabolismus und eventuell reduzierte Medikamentenausscheidung – im Einzelfall beurteilt werden muss. Weiters ist auch die Bedeutung von Kombinationstherapien unklar. Zukünftige Studien sollten uns helfen, konkretere Strategien und Richtlinien für das perioperative Management der Antirheumatika zu erstellen.

LITERATUR

- Bridges SL, Lopez-Mendez A, Han KH, Tracy IC, Alarcon GS (1991)** Should methotrexate be discontinued before elective orthopedic surgery in patients with rheumatoid arthritis? *J Rheumatol* 18: 984-988
- Carpenter MT, West SG, Vogelgesang SA, Casey Jones DE (1996)** Postoperative joint infections in rheumatoid arthritis patients on methotrexate therapy. *Orthopedics* 19: 207-210
- Perhala RS, Wilke WS, Clough JD, Segal AM (1991)** Local infectious complications following large joint replacement in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate versus those not treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 34: 146-142
- Kasdan ML, June L (1993)** Postoperative results of rheumatoid arthritis patients on methotrexate at the time of reconstructive surgery of the hand. *Orthopedics* 16: 1233-1235
- Jain A, Witbreuk M, Ball C, Nanchahal J (2002)** Influence of steroids and methotrexate on wound complications after elective rheumatoid hand and wrist surgery. *J Hand Surg [Am]* 27: 449-455
- Sany J, Anaya JM, Canovas F, Combe B, Jorgensen C, Saker S, et al (1993)** Influence of methotrexate on the frequency of postoperative infectious complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 20: 1129-1132
- Grennan DM, Gray J, Loudon J, Fear S (2001)** Methotrexate and early postoperative complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 60: 214-217
- Fuerst M, Mohl H, Baumgartel K, Ruther W (2006)** Leflunomid increases the risk of early healing complications in patients with rheumatoid arthritis undergoing elective orthopaedic. *Rheumatol Int* 26: 1138-1142
- Tanaka N, Sakahashi H, Sato E, Hirose K, Ishima T, Ishii S (2003)** Examination of the risk of continuous leflunomide treatment on the incidence of infectious complications after joint arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol* 9: 115-118
- Delank KS, Hansen T, Eysel P, Eckhardt A (2002)** Infektionen des Bewegungsapparates bei der chronischen Polyarthrit während einer Kombinationstherapie mit Methotrexat und Leflunomid. *Z Orthop ihre Grenzgeb* 140: 555-560
- Escalante A, Beardmore TD (1995)** Risk factors for early wound complications after orthopedic surgery for rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 22: 1844-1851
- Bibbo C, Anderson RB, Davis WH, Norton J (2003)** The influence of rheumatoid chemotherapy, age, and presence of rheumatoid nodules on postoperative complications in rheumatoid foot and ankle surgery: analysis of 725 procedures in 104 patients. *Foot Ankle Int* 24: 40-44
- Bibbo C, Goldberg JW (2004)** Infectious and healing complications after elective orthopaedic foot and ankle surgery during tumor necrosis factor-alpha inhibition therapy. *Foot Ankle Int* 25: 331-335
- Den Broeder AA, Schraven T, De Jong E, De Rooij DRAM, Van den Hoogen FHJ (2005)** Infectious complications in elective surgery in RA patients in the anti-TNF era: A retrospective study. *Ann Rheum Dis* 64 (Suppl III): 60
- Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, Fontaine K, Ruffing V, et al (2006)** Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 55: 333-337
- Shergy WJ, Philips RM, Hunt RE, J (2005)** Hernandez. Infliximab and its impact on surgical outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 64 (Suppl III): 465
- Talwalkar SC, Grennan DM, Gray J, Johnson P, Hayton MJ (2005)** Tumour necrosis factor antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint disease undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* 64: 650-651
- Wendling D, Balblanc JC, Brousse A, et al (2005)** Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor alpha treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures. *Ann Rheum Dis* 64: 1378-1379
- Joven BE, Rodriguez-Bachiller L, Matias M, De Juanes A, Garrido N, Mateo I (2005)** Surgery in patients on anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 64 (Suppl III): 222
- Club Rhumatismes and Inflammation (CRI) (2005)** Ant-TNF-alpha therapy and safety monitoring. Clinical situation: Management in the case of surgery and dental care. *Joint Bone Spine* 72 (Suppl): 49-50
- Robinson CM, Christie J, Malcolm-Smith N (1993)** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, perioperative blood loss, and transfusion requirements in elective hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 8: 607-610
- Hegi TR, Bombeli T, Seifert B, Baumann PC, Haller U, Zalunardo MP, et al (2004)** Effect of rofecoxib on platelet aggregation and blood loss in gynaecological and breast surgery compared with diclofenac. *Br J Anaesth* 92: 523-531
- Dvivedi S (1997)** Effect of ibuprofen and diclofenac sodium on experimental wound healing. *Indian J Exp Biol* 35: 1243-1245
- Elder C, Dahners LE, Weinhold PS (2001)** A cyclooxygenase-2 inhibitor impairs ligament healing in the rat. *Am J Sports Med* 29: 801-805
- Fraser CG, Preuss FS, Bigford WD (1952)** Adrenal atrophy and irreversible shock associated with cortisone therapy. *J Am Med Assoc* 149: 1542-1543
- Waters RV, Gamradt SC, Asnis P, Vikkery BH, Avnur Z, Hill E, et al (2000)** Systemic corticosteroids inhibit bone healing in a rabbit ulnar osteotomy model. *Acta Orthop Scand* 71: 316-321
- Lamberts SW, Bruining HA, de Jong FH (1997)** Corticosteroid therapy in severe illness. *N Engl J Med* 337: 1285-1292
- Salem M, Tainsh RE Jr, Bromberg J, Loriaux DL, Chernow B (1994)** Perioperative glucocorticoid coverage. A reassessment 42 years after emergence of a problem. *Ann Surg* 219: 416-425

KORRESPONDENZ:

Dr. H. Pieringer
2. Medizinische Abteilung
Krankenhaus der Stadt Linz
Krankenhausstraße 9
4020 Linz
Fax: ++43/732/7806-6135
E-Mail: herwigpi@yahoo.com



Dr. Martina Prelog

Der Alterungsprozess ist ein Phänomen, von dem alle Lebe-

Alterung des Immunsystems

Ein Risikofaktor für Autoimmunität?

M. PRELOG, L. M. ZIMMERHACKL UND J. BRUNNER | PÄDIATRISCHE RHEUMATOLOGIE, UNIVERSITÄTSKLINIK FÜR PÄDIATRIE I, DEPARTMENT FÜR KINDER- UND JUGENDHEILKUNDE, MEDIZINISCHE UNIVERSITÄT INNSBRUCK

wesen betroffen sind. Verschiedene Theorien versuchen die biologischen Alterungsvorgänge zu erklären. Angesichts der zunehmenden Überalterung der Gesellschaft in den Industrieländern gewinnt auch der Anstieg von typischen Erkrankungen des Alters, wie Arteriosklerose und neurodegenerative Erkrankungen, an volksgesundheitlicher

Bedeutung. Aber vor allem auch die Zunahme von Infektionskrankheiten im Alter, die in diesem Lebensabschnitt mit erhöhter Morbidität und Mortalität einhergehen, und erhöhte Inzidenz von Autoimmunerkrankungen bei älteren Menschen bekommen einen Schwerpunkt in unserem Gesundheitssystem. Der Hauptaspekt des individuel-

len Alterns beim Menschen ist durch den Verlust der wichtigsten Fähigkeit des Immunsystems, zwischen „Selbst-“ und „Fremd-“Antigenen zu unterscheiden, gekennzeichnet.

IMMUNOSENESZENZ

Die Alterung des Immunsystems, auch Immunoseneszenz genannt, stellt einen physiologi-

schen Prozess dar, der mit der Involution des Thymus ab der Pubertät beginnt. Charakteristisches Zeichen für eine Alterung des Immunsystems ist eine quantitative Veränderung in den T-Zell-Subpopulationen. Es kommt zu einer verminderten Produktion von unreifen T-Zellen („naiven“ T-Zellen) durch den Thymus, der im Alter zunehmend durch Fettgewebe ersetzt wird. Weiters kommt es zu einer kompensatorischen Proliferation von Gedächtnis-T-Zellen („memory“ T-Zellen). Dabei zeigt die Expression der CD45 Isoform auf der Oberfläche von T-Zellen einen phänotypischen Shift von CD45RA+CD45RO- zu CD45RA-CD45RO+ T-Zellen im CD4+ und CD8+ T-Zell-Pool. Ein Verlust des co-stimulatorischen Oberflächensignals CD28 wurde als Zeichen von Immunoseneszenz interpretiert [1]. Klonale Expansion von CD28- T-Zellen konnte bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen beobachtet werden [2]. CD4+CD28- T-Zellen produzieren große Mengen von Interferon-gamma und tragen zu einem proinflammatorischen Immunstatus bei. Ein gealtertes Immunsystem zeigt eine verminderte Interleukin-2 (IL-2) Produktion, eine geringere IL-2-Rezeptor Expression und einen verminderten Antwort auf Stimulation mit IL-2 [1]. IL-7, ein Schlüsselzytokin in den frühen Stadien der Thymusentwicklung, ist im Alter vermindert [3]. Gealterte Individuen zeigen eine schwache, kurzlebige primäre Antikörperantwort auf Neoantigene und eine verminderte Affinität dieser Antikörper. Eine verminderte Immunantwort von älteren Menschen spielt vor allem bei Impfungen eine bedeutende Rolle. Auch das angeborene Immunsystem ist im Alter weniger effektiv und trägt zur Infektionshäufung in dieser Gruppe bei [1] (Tab. 1).

AUTOIMMUNITÄT UND IMMUNOSENESZENZ

Erhöhte Inzidenz von Autoimmunerkrankungen im höheren Lebensalter trotz Abnahme einer effektiven Immunantwort auf Antigen-Stimuli lässt auf Änderungen in der Immuntoleranz schließen. Als Ursache wurden eine Abnahme von naiven T-Zellen, Akkumulation von memory T-Zellen und ein verändertes Zytokinprofil (Shift von Th1 zu Th2 Zytokinen) diskutiert [4]. Die Bedeutung der Zunahme von proinflammatorischen Zytokinen, die möglicherweise im höheren

| Tabelle 1: Merkmale und Auswirkungen der Immunoseneszenz | |
|---|--|
| Hauptmerkmale von Immunoseneszenz: | |
| Thymusinvolution mit Änderungen in den T-Zell-Subpopulationen | |
| Abnahme von naiven T-Zellen | |
| Kompensatorische Proliferation von memory T-Zellen | |
| Abnahme von IL-2 Produktion, IL-2 Rezeptor Expression, geringe Antwort auf IL-2 | |
| Verlust des co-stimulatorischen Signals CD28 | |
| Erhöhte Telomerase-Aktivität in CD28- T-Zellen | |
| Gestörte B-Zell Funktion | |
| Verminderte TRECs in naiven T-Zellen | |
| Gestörte Funktion des angeborenen Immunsystems | |
| Klinische Auswirkungen von Immunoseneszenz: | |
| Verminderte Impfantwort | |
| Verminderte Fähigkeit "Selbst-" und "Fremd-Antigene" zu unterscheiden | |
| Zunahme von Autoantikörpern | |
| Oligoklonale Expansion von CD8+ T-Zellen, z. B. durch chronische Virusinfektionen | |
| Chronischer proinflammatorischer Zytokinstatus | |
| Erhöhte Infektanfälligkeit mit erhöhter Morbidität und Mortalität | |

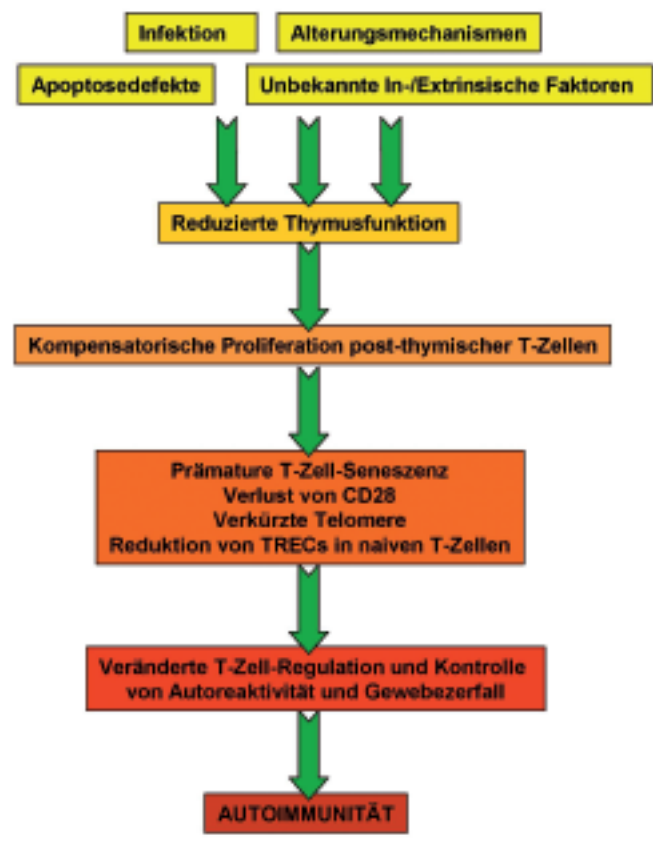


Abbildung 1: Akzeleration der T-Zell-Seneszenz. Möglicher pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Immunoseneszenz und Autoimmunität

Lebensalter häufig vorhandenen Autoantikörpern zu klinischer Relevanz verhelfen, wurde bereits in einem Tiermodell für Systemischen Lupus Erythematoses bei älteren Mäusen beobachtet [5]. Die Selbsttoleranz zeigt im höheren Lebensalter ei-

nen „Detektionsfehler“ und damit verbunden verminderte Apoptose von selbst-reaktiven Lymphozyten und oligoklonale Aktivierung von T-Zellen. Chronische Antigenstimulation kann zu einer oligoklonalen Expansion von CD8+ T-Zellen führen

[6]. Chronische Virusinfektionen, wie z. B. durch Zytomegalie-Virus (CMV), können durch eine Akzeleration von immunologischen Ausreifungsmechanismen zu einer prämatüreren Immunoseneszenz führen. Daraus kann eine reduzierte Diversität der Immunantworten und ein chronisch inflammatorischer Immunprozess resultieren [7]. Autoimmunität bei Rheumatoider Arthritis (RA) wird zunehmend als Konsequenz einer prämatüreren T-Zell-Immunoseneszenz gesehen [8]. Zu dieser Ansicht haben Untersuchungen der Telomere-DNA und Bestimmungen der „T cell receptor excision circles (TREC)“ beigetragen. Telomere sind hochspezialisierte Chromosomenenden, die eine direkte Rolle in der DNA-Duplikation spielen und sich mit jeder Zellreplikation verkürzen. TRECs sind episomale Produkte des T-Zell-Rezeptor-Rearrangement Prozesses. TRECs sind ein sehr sensibler Marker für periphere T-Zellen, die erst kürzlich aus dem Thymus emigriert sind. Eine Abnahme von neu generierten T-Zellen zeigt sich in einer Abnahme von TREC enthaltenden peripheren T-Zellen. Bei RA-Patienten wurde ein zunehmende Verkürzung von Telomeren in den naiven T-Zellen bei früher Erkrankung festgestellt und blieb vom Fortschreiten der Erkrankung unbeeinflusst, was auf eine ursächliche Veränderung durch prämatüre Immunoseneszenz bei RA hinweist und nicht auf ein Epiphänomen der Erkrankung selbst [9, 10]. RA-Patienten zeigten auch eine quantitative Abnahme von naiven T-Zellen in der Peripherie und von TRECs in den naiven T-Zellen [11]. Der prämatüre Funktionsverlust des Thymus bei RA Patienten verursacht eine kompensatorische Proliferation von post-thymischen T-Zellen bereits im frühen Lebensalter und trägt zu einer Akzeleration der T-Zell-Seneszenz bei (Abb. 1).

SCHLUSSFOLGERUNG

Die genannten Untersuchungen haben dazu beigetragen, die Hypothese eines „Immun-Risiko-Phänotyps“ für Autoimmunerkrankungen, Infektionserkrankungen und andere Erkrankungen des Alters zu entwickeln [12, 13]. Konzepte von einer veränderten T-Zell Homeostase durch einen chronisch inflammatorischen Immunstatus und klonale Expansion durch virale Infektionen helfen, ein Verständnis zu entwickeln, welche Prozesse das

Immunsystem in eine prämaturre Immunoseneszenz treiben und die Entstehung von Autoimmunerkrankungen fördern.

LITERATUR

1. Grubeck-Loebenstein B, Wick G (2000) The Aging of the Immune System. *Adv Immunol* 80: 243-283
2. Schirmer M, Vallejo AN, Weyand CM, Goronzy JJ (1998) Resistance to apoptosis and elevated expression of Bcl-2 in clonally expanded CD4+ CD28- T cells from rheumatoid arthritis patients. *J Immunol* 161: 1018-1025
3. Henson SM, Pido-Lopez J, Aspinall R (2004) Reversal of thymic atrophy. *Exp Gerontol* 39: 673-678
4. Stacy S, Krolick KA, Infante AJ, Kraig E (2002) Immunological memory and late onset autoimmunity. *Mech Ageing*

Dev 123: 975-985

5. Segal R, Dayan M, Zinger H, Habut B, Shearer GM, Mozes E (2003) The effect of IL-12 on clinical and laboratory aspects of experimental SLE in young and aging mice. *Exp Gerontol* 38: 661-668
6. Hsu HC, Mountz JD (2003) Origin of late-onset autoimmune disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 23: 65-82
7. Almanzar G, Schwaiger S, Jenewein B, Keller M, Herndler-Brandstetter D, Wurzenner R, Schonitzer D, Grubeck-Loebenstein B (2005) Long-term cytomegalovirus infection leads to significant changes in the composition of the CD8+ T-cell repertoire, which may be the basis for an imbalance in the cytokine production profile in elderly persons. *J Virol* 79: 3675-3683
8. Weyand CM, Fulbright JW, Goronzy JJ (2003) Immunosenescence, autoim-

munity, and rheumatoid arthritis. *Exp Gerontol* 38: 833-841

9. Koetz K, Bryl E, Spickschen K, O'Fallon WM, Goronzy JJ, Weyand CM (2000) T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 97: 9203-9208
10. Honda M, Mengesha E, Albano S, Nichols WS, Wallace DJ, Metzger A, Klinenberg JR, Linker-Israeli M (2001) Telomere shortening and decreased replicative potential, contrasted by continued proliferation of telomerase-positive CD8+CD28lo T cells in patients with systemic lupus erythematoses. *Clin Immunol* 99: 211-221
11. Ponchel F, Morgan AW, Bingham SJ, Quinn M, Buch M, Verburg RJ, Henwood J, Douglas SH, Masurel A, Conaghan P, Gesinde M, Taylor J, Markham AF, Emery P, van Laar JM, Isaacs JD (2002) Dysregulated lymphocyte proliferation and

differentiation in patients with rheumatoid arthritis. *Blood* 100: 4550-4556

12. Boren E, Gershwin ME (2004) Inflammation-aging: autoimmunity, and the immune-risk phenotype. *Autoimmunity Rev* 3: 401-406
13. Prelog M (2006) Aging of the immune system: A risk factor for autoimmunity? *Autoimmunity Rev* 5: 136-139

KORRESPONDENZ:

Dr. M. Prelog
Department für Kinder- und Jugendheilkunde
Medizinische Universität Innsbruck
Anichstraße 35
6020 Innsbruck
Fax: ++43/512/504-23484
E-Mail: Martina.Prelog@uibk.ac.at



Prof. Dr. med. Alan Tyndall

More than a thousand patients received a hematopoietic stem cell transplant (HSCT), mostly autologous, as treatment for severe autoimmune disease (AD). Most suffered from progressive multiple sclerosis (MS; n = 204), systemic sclerosis/scleroderma (SSc; n = 120), rheumatoid arthritis (RA; n = 85), systemic lupus erythematosus (SLE; n = 77) or juvenile idiopathic arthritis (JIA; n = 64). All groups experienced long-term remissions, relapses, no response, and treatment-related mortality. In most cases the benefit/risk ratio warranted prospective, controlled, randomized trials in MS, SSc and RA (in Europe) and in SSc and SLE (in the US).

The ongoing Autologous Stem cell Transplantation International Scleroderma (ASTIS) trial has so far randomized 80 patients to either HSCT or monthly cyclophosphamide. So far, there has been no unexpected toxicity in either arm. In addition, phase II studies are starting in Crohn's disease, SLE and chronic inflammatory de-

Adult stem cell transplantation in rheumatic diseases

More than the concept of "resetting" the autoaggressive immune system?

A. TYNDALL | DEPARTMENT OF RHEUMATOLOGY, UNIVERSITY OF BASEL, BASEL

myelinating polyneuropathy (CIPD) in Europe, and MS in the US. Laboratory-based mechanistic studies, particularly relating to immune reconstitution, are integrated into these trials. The concept of "resetting" an autoaggressive immune system, rather than the full ablation of autoimmunity, has been supported by recent in vitro studies. An allogeneic HSCT program, however, is also being considered internationally with the principle of "graft versus autoimmunity", analogous to the proven "graft versus leukemia" effect. Recent developments in non-myeloablative allogeneic HSCT have reduced the acute toxicity, though the mortality and morbidity due to the graft-versus-host disease (GvHD) remain.

Recent data on stem cell plasticity and the potential of multipotent mesenchymal stromal cells (MSCs), also called mesenchymal stem cells to modulate a tissue protective effect in AD have opened new therapeutic possibilities. MSCs, mostly from ex vivo expanded bone marrow aspirates, have recently been shown to modulate acute GvHD in humans and animal models of inflammation and autoimmunity. In addition, they exert marked immunomodulatory and antiproliferative effects in human AD in vitro. Their apparent immuno-

privileged status may make them suitable as potential therapeutics in severe human AD, similarly to their application in acute GvHD. I will present the most recent results of the pertinent ongoing studies.

In vitro results indicate that mesenchymal MSC possess antiproliferative and immunosuppressive properties. Rodent, baboon and human MSC suppress T and B - cell lymphocyte proliferation in mixed lymphocyte cultures (MLC) or induced by mitogens and antibodies in a dose-dependent fashion. In addition, proliferation of PBMCs from AD patients (RA, scleroderma, SLE, Sjögrens syndrome, dermatomyositis, polymyalgia rheumatica) were also suppressed by both healthy and AD bone marrow derived MSCs. The PBMC were stimulated with CD3 and CD28 antibodies, and the suppression was equally effective in autologous and allogeneic settings. The same group showed that a similar antiproliferative effect was seen with EBV transformed and malignant B cell lines. This effect was present for all mesenchymal lines tested, and more marked with more mature cells such as chondrocytes. An epithelial melanoma cell line did not exhibit an antiproliferative effect on CD3 antibody stimulated PBMCs (unpublished data).

In some experiments the T-cells do not become apoptotic or anergic because they can be restimulated if MSCs are removed, but in others irreversible cell cycle arrest in G0/G1 is seen. MSCs reduce the formation of cytotoxic lymphocytes and NK-cells in MLC and arrest dendritic cells (DCs) in an immature form, theoretically favouring a tolerance induction setting.

The mechanisms underlying the immunosuppressive effect remain to be clarified. Di Nicola et al. proposed that at least two soluble factors, hepatocyte growth factor (HGF) and transforming growth factor-β1 (TGF-β1) were involved. The addition of anti-HGF and anti-TGF-β1 partially restored the proliferation of CD2+ cells in the presence of MHC. These results could not be reproduced by others using unfractionated PBL. Aggarwal and Pittenger suggested that MSC-produced prostaglandin E2 accounted for reduced lymphocyte proliferation. Another study suggests that indoleamine 2,3-deoxygenase-mediated tryptophan depletion by MSCs can act as a T-cell inhibitory effector mechanism, as has been shown for dendritic cells (DCs). However, in the hands of Tse et al, neither MSC production of IL-10, TGF-β1 and prostaglandin E2 nor tryptophan depletion in the culture

medium were responsible for the immunosuppressive effect.

This disparate data may be due to the use of MSCs generated by different techniques; the use of different stimuli, culture conditions, doses and kinetics as well as different lymphocyte populations tested. Such differences may in turn affect cytokine and chemokine secretion, with seemingly contradictory results. In addition, species specific differences, particularly between murine and human MSCs, add to the confusion.

MSC PARTICIPATION IN AUTOIMMUNE DISEASE

Bone marrow derived MSCs have been shown to be defective in scleroderma patients, with altered proliferative and differentiation potential and premature senescence. This has been seen by others (Guiducci et al., personal communication).

Several groups have studied MSCs in synovial membrane and synovial fluid from rheumatoid arthritis patients and found quantitative (more frequent in OA than RA synovial fluid) and qualitative differences in gene expression when compared with MSCs from other sites. Whether these cells represent inciting events or attempts at tissue repair remains unsure.

MSC IN ANIMAL MODELS OF AUTOIMMUNITY

An immunosuppressive effect of MSC in vivo was first suggested in a baboon model, where infusion of ex vivo expanded donor or third-party MSC delayed the time to rejection of histoincompatible skin grafts. MSCs also down regulate bleomycin induced lung inflammation and fibrosis in murine models, if given early (but not late) after the induction. MSCs adopt an epithelial-like morphology. A similar effect was seen in a murine hepatic fibrosis model (carbon tetrachloride induced) using a MSC line bearing the fetal liver kinase-1 (FLK1) marker. This is a transmembrane tyrosine kinase found on endothelial cells and hematopoietic progenitors. Its ligand has been characterised as the vascular endothelium growth factor (VEGF). As with the mouse lung fibrosis model, MSCs assumed an epithelium like morphology and expressed low levels of albumin as a hepatocyte marker. Treatment was only effective early and not one week after the damage onset.

Tissue protective effects were also seen in a rat kidney model of ischaemia/ reperfusion injury in which syngeneic MSCs but not fibroblasts were used.

Three further reports of autoimmune animal model responses have recently appeared. In the two experimental allergic encephalomyelitis (EAE) murine models both clinical and histological improvement occurred. The responses were dependent on time of MSC treatment, the earlier the better, and were reversed with IL-2-treatment, indicating that anergy rather than apoptosis had occurred. However, in a murine model of arthritis, collagen induced arthritis (CIA) was not improved by the addition of MSCs and the in vitro immunosuppressive effects were reversed by the addition of TNF β . MSCs were not found in the joints.

CLINICAL STUDIES WITH MSC

Ex vivo-expanded MSC have been infused in several phase I studies. No adverse events during or after MSC infusion have been observed and no ectopic tissue formation has been noted. After infusion, MSCs remain in the circulation for no more than an hour. Although durable stromal cell chimerism has been difficult to establish, low levels of engrafted MSC have been detected in several tissues.

It is possible that sufficient therapeutic benefit is obtained by local paracrine production of growth factors and the provision of temporary immunosuppression by MSC infusion. Infusion of haploidentical MSC to a patient with steroid resistant severe acute GvHD of the gut and liver promptly improved liver values and intestinal function. These observations have since been expanded and the EBMT is currently planning protocols for prevention and treatment of acute GvHD through the Stem Cell Subcommittee (personal communication: W. Fibbe, K. Le Blanc, F. Frasson).

OPEN ISSUES

Are MSCs in AD "normal" enough for use as therapy?

Are allogeneic MSCs immunoprivileged in a non myeloablated setting?

Further animal models other than EAE are needed.

Choice of expansion media e.g. non animal protein (e.g. platelet lysate).

Choice of AD patient e.g.

acute, inflammatory with rapid clinical read-out.

Long term safety, especially tumours: a central data base is needed.

REFERENCES

1. Tyndall A, LeBlanc K (2006) Stem cells and rheumatology: update on adult stem cell therapy in autoimmune diseases. *Arthritis Rheum* 55: 521-525
2. Horwitz E, LeBlanc K, Dominici M, et al (2005) Clarification of the nomenclature for MSC: The International Society for Cellular Therapy position statement. *Cytotherapy* 7: 393-395
3. Nauta AJ, Westerhuis G, Kruijselbrink AB, Lurvink EG, Willemze R, Fibbe WE (2006) Donor-derived mesenchymal stem cells are immunogenic in an allogeneic host and stimulate donor graft rejection in a non-myeloablative setting. *Blood* 108: 2114-2120
4. Corcione A, Benvenuto F, Ferretti E, et al (2006) Human mesenchymal stem cells modulate B cell functions. *Blood* 107: 367-372
5. LeBlanc K, Pittenger M (2005) Mesenchymal stem cells: progress toward promise. *Cytotherapy* 7:36-45
6. Bocelli-Tyndall C, Bracci L, Spagnoli G, Braccini A, Bouchenaki M, Ceredig R, Pistoia V, Martin I, Tyndall A (2006) Bone marrow mesenchymal stromal cells (BM-MS) from healthy donors and autoimmune disease patients reduce the proliferation of autologous and allogeneic stimulated lymphocytes in vitro. *Rheumatology* Aug 18 [Epub ahead of print]
7. Bocelli-Tyndall C, Barbero A, Candrian C, Ceredig R, Tyndall A, Martin I (2006) Human articular chondrocytes suppress in vitro proliferation of anti-CD3 activated peripheral blood mononuclear cells. *J Cell Physiol* 209: 732-734
8. Maitra B, Szekeley E, Gjini K, et al (2004) Human mesenchymal stem cells support unrelated donor hematopoietic stem cells and suppress T-cell activation. *Bone Marrow Transplant* 33: 597-604
9. Glennie S, Soeiro I, Dyson PJ, Lam EW, Dazzi F (2005) Bone marrow mesenchymal stem cells induce division arrest anergy of activated T cells. *Blood* 105: 2821-2827
10. Nauta AJ, Kruijselbrink AB, Lurvink E, Willemze R, Fibbe WE (2006) Mesenchymal stem cells inhibit generation and function of both CD34+ derived and monocyte-derived dendritic cells. *J Immunol* 177: 2080-2087
11. Di Nicola M, Carlo-Stella C, Magni M, et al (2002) Human bone marrow stromal cells suppress T-lymphocyte proliferation induced by cellular or nonspecific mitogenic stimuli. *Blood* 99: 3838-3843
12. LeBlanc K, Rasmusson I, Gotherstrom C, et al (2004) Mesenchymal stem cells inhibit the expression of CD25 (interleukin-2 receptor) and CD38 on phytohemagglutinin-activated lymphocytes. *Scand J Immunol* 60: 307-315
13. Aggarwal S, Pittenger MF (2005) Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood* 105: 1815-1822
14. Meisel R, Zibert A, Laryea M, Gobel U, Daubener W, Dilloo D (2004) Human bone marrow stromal cells inhibit allogeneic T-cell responses by indoleamine 2,3-dioxygenase-mediated tryptophan degradation. *Blood* 103:

4619-4621

15. Tse WT, Pendleton JD, Beyer WM, Egalka MC, Guinan EC (2003) Suppression of allogeneic T-cell proliferation by human marrow stromal cells: implications in transplantation. *Transplantation* 75: 389-397
16. Del Papa N, Quirici N, Soligo D, et al (2006) Bone marrow endothelial progenitors are defective in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 54: 2605-2615
17. Jones EA, English A, Henshaw K, et al (2004) Enumeration and phenotypic characterization of synovial fluid multipotential mesenchymal progenitor cells in inflammatory and degenerative arthritis. *Arthritis Rheum* 50: 817-827
18. De Bari C, Dell'Accio F, Vanlauwe J, et al (2006) Mesenchymal multipotency of adult human periosteal cells demonstrated by single-cell lineage analysis. *Arthritis Rheum* 54: 1209-1221
19. Bartholomew A, Sturgeon C, Siatskas M, et al (2002) Mesenchymal stem cells suppress lymphocyte proliferation in vitro and prolong skin graft survival in vivo. *Exp Hematol* 30: 42-48
20. Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, et al (2003) Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 8407-8411
21. Fang B, Shi M, Liao L, Yang S, Liu Y, Zhao RC (2004) Systemic infusion of FLK1(+) mesenchymal stem cells ameliorate carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice. *Transplantation* 78: 83-88
22. Tögel F, Hu Z, Weiss K, et al (2005) Administered mesenchymal stem cells protect against ischemic acute renal failure through differentiation-independent mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 289(1): F31-42
23. Zappia E, Casazza S, Pedemonte E, et al (2005) Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood* 106: 1755-1761
24. Zhang J, Li Y, Chen J, et al (2005) Human bone marrow stromal cell treatment improves neurological functional recovery in EAE mice. *Exp Neurol* 195: 16-26
25. Djouad F, Fritz V, Apparailly F, et al (2005) Reversal of the immunosuppressive properties of mesenchymal stem cells by tumor necrosis factor alpha in collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheum* 52: 1595-1603
26. Ringden O, Uzunel M, Rasmusson I, et al (2006) Mesenchymal stem cells for treatment of therapy-resistant graft-versus-host disease. *Transplantation* 81: 1390-1397
27. Doucet C, Ernou I, Zhang Y, et al (2005) Platelet lysates promote mesenchymal stem cell expansion: a safety substitute for animal serum in cell-based therapy applications. *J Cell Physiol* 205: 228-236
28. Djouad F, Plence P, Bony C, et al (2003) Immunosuppressive effect of mesenchymal stem cells favors tumor growth in allogeneic animals. *Blood* 102: 3837-3844

CORRESPONDENCE:

Alan Tyndall, M.D.
Department of Rheumatology
Felix-Platter-Spital
University of Basel
Burgfelderstrasse 101
4012 Basel
Fax: ++41/61/326-4010
E-Mail: alan.tyndall@fps-basel.ch



Ass. Dr. Edith Wipfler

Die Hyperurikämie manifestiert sich klinisch als Gicht. Unter der Gicht versteht man eine in Schüben oder primär chronisch verlaufende Purin-Stoffwechselstörung, die durch Ausfällung von Harnsäurekristallen in den Gelenken (Arthritis urica), den Weichteilen (Gichttophi) und den Nieren (Uratnephropathie, Nephrolithiasis) gekennzeichnet ist. Die Therapie der Hyperurikämie erfolgt mittels diätetischer Maßnahmen sowie durch den Einsatz von Urikostatika (Allopurinol) und Urikosurika. Bei Gicht und bestehender Niereninsuffizienz sind diese Medikamente jedoch nur bedingt einsetzbar. Eine mögliche neue Therapieoption ist die Rasburicase, eine rekombinante Uratoxidase, welche Harnsäure in das 10-fach besser lösliche und leichter eliminierbare Allantoin umwandelt (Abb. 1). Eine Kumulation von schlecht löslichen Harnsäure-Vorstufen wie bei Allopurinol wird somit verhindert. Seit 2002 ist Rasburicase (0,2 mg/kg Körpergewicht/Tag intravenös über 5–7 Tage) für das Tumolyseyndrom zur Vermeidung von Hyperurikämie und akutem Nierenversagen zugelassen. In einzelnen Fallberichten wurde Rasburicase auch schon in der Therapie der primären Gicht eingesetzt, noch nie wurde

Rasburicase im akuten Gichtanfall

Ein Fallbericht

E. WIPFLER, C. DEJACO, M. GAUGG, M. KRIESSMAYR, C. DUFTNER UND M. SCHIRMER | ABTEILUNG FÜR INNERE MEDIZIN, A. Ö. KRANKENHAUS DER ELISABETHINEN, KLAGENFURT

es aber beim älteren Patienten mit primärer Gicht angewendet. Wir berichten nun über den erfolgreichen Einsatz von Rasburicase bei einer geriatrischen Patientin mit akutem Gichtanfall, progredienter Niereninsuffizienz und Panzytopenie.

Im Dezember 2005 wurde eine 73-jährige Patientin auf Grund einer lebensbedrohlichen Panzytopenie bei vor Jahren histologisch verifizierter pauci-immunen nekrotisierenden Glomerulonephritis, progredienter Niereninsuffizienz und bekannter Hyperurikämie stationär aufgenommen. Zum Zeitpunkt der Aufnahme bestanden eine Basistherapie mit Azathioprin (50 mg/Tag) sowie eine urikostatische Therapie mit Allopurinol (600 mg/Tag.). Da Panzytopenien unter kombiniertem Einsatz von Azathioprin und Allo-

purinol bereits beschrieben sind, wurden beide Medikamente abgesetzt. In Folge kam es zu einem akuten Gichtanfall mit massiver Arthritis an der rechten Großzehe. Im Labor zeigte sich eine steigende Serum-Harnsäure von bis zu 20,6 mg/dl (Normalwerte bis 6 mg/dl), das Serum-Kreatinin stieg konstant bis 3,4 mg/dl (Normalwert bis 1,1 mg/dl) und das C-reaktive Protein (CRP) lag bei 5,9 mg/dl (Normalwert bis 0,5 mg/dl). Bei drohender Dialysepflicht (Harnstoff 166 mg/dl) und fehlender medikamentöser Alternativen wurde eine Infusion Rasburicase in einer Dosierung von 0,1 mg/kg Körpergewicht eingesetzt. Begleitend wurde zur anti-phlogistischen Therapie Aprednison 25 mg/Tag peroral verabreicht. Bereits 24 Stunden nach Gabe der Rasburicase-Infusion

lag der Serum-Harnsäure-Spiegel unter messbaren Werten (< 0,1 mg/dl), das Serum-Kreatinin bei 1,7 mg/dl und CRP bei 2,4 mg/dl, parallel dazu kam es zur Besserung der Gichtarthritis. Nach Normalisierung des Blutbildes wurde die urikostatische Therapie mit Allopurinol (300 mg/Tag) wieder aufgenommen (bei weiterer Pausierung von Azathioprin). Ein Monat nach Entlassung wurde die Patientin wegen eines weiteren Gichtanfalls an unserem Krankenhaus vorstellig (Harnsäure 9,1 mg/dl). Die neuerliche intravenöse Verabreichung von Rasburicase in einer Dosis von 0,1 mg/kg KG führte abermals zu einem raschen Abfall der Serum-Harnsäure (0,6 mg/dl).

DIALYSE KONNTE VERMIEDEN WERDEN

Bei dieser geriatrischen Patientin führte Rasburicase zu einem raschen Abfall der Harnsäure innerhalb von 24 Stunden, zu einem Abklingen der Gichtarthritis und einer Besserung der Nierenfunktion, sodass die Notwendigkeit einer Dialyse nicht mehr gegeben war. Nach Verabreichung der Rasburicase-Infusionen traten keine Nebenwirkungen, insbesondere keine der bekannten Nebenwirkungen wie Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Kopfschmerzen oder allergische Reaktionen auf.

KORRESPONDENZ:

Ass. Dr. E. Wipfler
Abteilung für Innere Medizin
A. ö. Krankenhaus der Elisabethinen
Klagenfurt
Völkermarkter Straße 15-19
9020 Klagenfurt
Fax: ++43/463/5830-159
E-Mail: wipfler@ekh.at

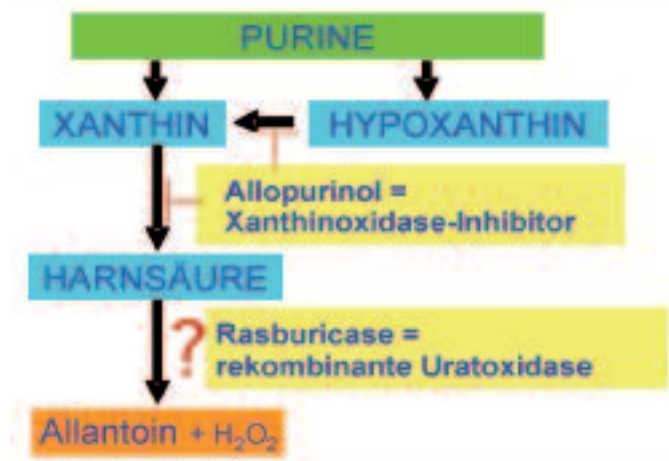


Abbildung 1: Purinabbau über Xanthin und Hypoxanthin zu Harnsäure. Allopurinol als Xanthinoxidase-Inhibitor produziert vermehrt Harnsäure-Vorstufen, während Rasburicase Harnsäure in das leicht eliminierbare Allantoin umwandelt

Arava 10 mg, 20 mg und 100 mg Filmtabletten

Qualitative und quantitative Zusammensetzung: 1 Filmtablette enthält als arzneilich wirksamen Bestandteil 10 mg, 20 mg bzw. 100 mg Leflunomid. **Hilfsstoffe:** Tablettenkern: Maisstärke, Povidon (E 1201), Crospovidon (E 1202), hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (E 470b), Lactose-Monohydrat. Filmüberzug: Talkum (E 553b), Hypromellose (E 464), Titandioxid (E 171) und Macrogol 8000. Arava 20 mg enthält zusätzlich Eisenoxidhydrat. **Anwendungsgebiete:** Leflunomid ist ein antirheumatisches Basistherapeutikum („disease modifying antirheumatic drug“ (DMARD)) zur Behandlung von Erwachsenen mit aktiver rheumatoider Arthritis und aktiver Psoriasis-Arthritis (Arthritis psoriatica). Durch eine kurz zurückliegende oder gleichzeitige Behandlung mit hepato- oder hämatotoxischen DMARDs (z. B. Methotrexat) kann das Risiko schwerer Nebenwirkungen erhöht werden; deshalb ist die Einleitung einer Behandlung mit Leflunomid sorgfältig unter Nutzen-Risiko-Abwägung dieser Besonderheiten zu überlegen. Darüberhinaus kann es durch einen Wechsel von Leflunomid zu einem anderen DMARD bei Nichtbeachten des Auswaschverfahrens möglicherweise zu einem erhöhten Risiko von zusätzlichen Nebenwirkungen kommen, selbst wenn der Wechsel schon länger zurückliegt. **Gegenanzeigen:** Arava darf nicht bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Leflunomid (insbesondere wenn Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse und Erythema multiforme auftraten) oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels angewendet werden. Leflunomid darf nicht verabreicht werden bei: Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion; Patienten mit schwerem Immundefekt, z. B. AIDS; Patienten mit deutlich eingeschränkter Knochenmarksfunktion oder ausgeprägter Anämie, Leukopenie, Neutropenie oder Thrombozytopenie, die andere Ursachen als die rheumatoide Arthritis oder die Psoriasis-Arthritis haben; Patienten mit schweren Infektionen; Patienten mit mittlerer bis schwerer Niereninsuffizienz, da für die Behandlung dieser Patientengruppe nicht genügend klinische Erfahrung vorliegt; Patienten mit schwerer Hypoproteinämie, z.B. bei nephrotischem Syndrom; Schwangeren oder Frauen in gebärfähigem Alter, die keinen zuverlässigen Empfängnischutz praktizieren sowohl während der Behandlung mit Leflunomid als auch nach Beenden der Therapie, solange der Plasmaspiegel des aktiven Metaboliten über 0,02 mg/l liegt. Eine Schwangerschaft muss vor Therapiebeginn mit Leflunomid ausgeschlossen werden. Frauen dürfen Leflunomid nicht einnehmen, wenn sie stillen. **Pharmazeutischer Unternehmer:** Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Deutschland **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig **Wirkstoffgruppe:** Selektiv wirkendes Immunsuppressivum, ATC-Code: L04AA13 Weitere Angaben zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Mitteln, Nebenwirkungen sowie den Gewöhnungseffekten sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.

Enbrel® ab November in 2 neuen Darreichungsformen verfügbar

Fertigspritzen in 2 Dosierungen (25 mg und 50 mg) sowie eine neue Darreichungsform zur Mehrfachentnahme speziell für Kinder und Jugendliche ab November in Österreich am Markt erhältlich

ENBREL® – NEUE DARREICHUNGSFORM ALS FERTIGSPRITZE

Enbrel® (Etanercept), der zur Behandlung der aktiven rheumatoiden Arthritis, Plaque Psoriasis, Psoriasis Arthritis, juvenilen idiopathischen Arthritis und ankylosierenden Spondylitis eingesetzte TNF α -Neutralisator, ist ab 1. November 2006 in Österreich in den Stärken 25 mg und 50 mg auch als Fertigspritze verfügbar. Die Europäische Kommission hat die Enbrel® Fertigspritzen am 26. September 2006 für die Verwendung in denselben Indikationen wie das Pulver zur Injektionsbereitung zugelassen¹.

Enbrel® ist das erste und einzige Biologikum in Österreich, das in zwei verschiedenen Dosierungen (25 mg und 50 mg) als Fertigspritze erhältlich ist.

Beide Dosierungen sind vorgemischt und in gebrauchsfertige Spritzen abgefüllt, so dass das Auflösen des Pulvers entfällt. Die Fertigspritze ermöglicht eine einfachere und patientenfreundlichere Handhabung und bietet den Vorteil einer feiner geschliffenen Nadel, um den Einstich in die Haut zu erleichtern. Die beiden Dosierungsmöglichkeiten der Enbrel® Fertigspritze (25 mg und 50 mg) erlauben dem Arzt eine größere Flexibilität und eine auf die Patientenbedürfnisse maßgeschneiderte Behandlung.

Die neue Formulierung der Enbrel® Fertigspritze ist bioäquivalent zum Enbrel® Pulver zur Injektionsbereitung², und ihre Wirksamkeit und Verträglichkeit wurde in einer klinischen Studie an Patienten mit rheumatoider Arthritis nachgewiesen³. Dadurch wird ein direktes Umstellen auf die Fertigspritze mit der nächsten Dosis möglich.

SPEZIELLE DARREICHUNGSFORM FÜR KINDER UND JUGENDLICHE

Die Enbrel® 25 mg Fertigspritze kann ebenso bei Kindern und Jugendlichen mit juveniler idiopathischer Arthritis (JIA) im Alter von 4 bis 17 Jahren eingesetzt werden.

Für Kinder und Jugendliche steht ab November auch eine eigene Kinderformulierung zur Verfügung. Die neue Darreichungsform „Enbrel® 25 mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen“ erlaubt die Mehrfachentnahme aus einer 25 mg-Durchstechflasche (bis zu 2 Dosen bei Kindern mit einem Körpergewicht von weniger als 31,25 kg bei einer Dosierung von 0,4 mg/kg KG). Nach Zubereitung der Injektionslösung mit einem bakteriostatischen Lösungsmittel kann der nicht verwendete Anteil im Kühlschrank aufbewahrt werden und für die nächste Verabreichung herangezogen werden. Die neue Darreichungsform bietet entscheidende Vorteile für Patienten und Angehörige: sie ist kostengünstiger und verringert nicht nur die Menge an verworfener Medikation, sondern auch die Zeit, die für die Zubereitung und Verabreichung aufgewendet werden muss.

Die Therapie mit Enbrel® ist indikationsabhängig durch 14 Jahre kollektive klinische Erfahrung belegt⁴. Enbrel® wurde weltweit von mehr als 440.000 Patienten in allen zugelassenen

Indikationen verwendet⁵. In den USA ist Enbrel® bereits seit 2004⁶ und in Kanada seit Februar 2006⁷ als Fertigspritze verfügbar.

Weiterführende Informationen:
Mag. Eva Brosch, MBA
Wyeth Lederle Pharma GmbH
Tel.: +43/1/89 114-0
Mobile: +43/664/160 92 47
E-mail: brosche@wyeth.com

Dr. Evelyne Ellinger
Wyeth Withehall Export GmbH,
Tel.: +43/1/89 114-0
Mobile: +43/664/814 44 67
E-mail: ellinger@wyeth.com

¹ Austria Codex Fachinformation: Enbrel 25mg Injektionslösung in Fertigspritze, Enbrel 50mg Injektionslösung in Fertigspritze

² Data on file, Wyeth Pharmaceuticals Inc.; Clinical Study Report-20030176. A comparative pharmacokinetic study to compare subcutaneous (SC) administration of two 25-mg reconstituted etanercept injections to a single SC 50-mg liquid etanercept injection in healthy volunteers: final report. 12 May 2004

³ Data on file, Wyeth Pharmaceuticals Inc.; Clinical Study Report-20020378. Open-label study to assess the safety of etanercept liquid administered once weekly in subjects with active rheumatoid arthritis: final report. 5 May 2004

⁴ Data on file, Wyeth Pharmaceuticals Inc., IND Letter

⁵ Amgen DOF/Amgen Global Safety Memorandum

⁶ U.S. Food and Drug Administration
⁷ Health Canada

Enbrel 25mg / 50mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 25mg / 50mg Injektionslösung in Fertigspritze. Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche / Fertigspritze enthält 25 mg / 50 mg Etanercept. Sonstige Bestandteile / Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung: Pulver: Mannitol, Saccharose und Trometamol. Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke. Sonstige Bestandteile / Fertigspritze: Saccharose, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Wasser für Injektionszwecke Anwendungsgebiete: 25 mg: rheumatoide Arthritis, polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Spondylitis ankylosans, Plaque-Psoriasis; 50 mg: rheumatoide Arthritis, Psoriasis-Arthritis, Spondylitis ankylosans, Plaque-Psoriasis.

Enbrel 25mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen. Zusammensetzung: Eine Durchstechflasche enthält 25 mg Etanercept. Die gebrauchsfertige Lösung enthält 25 mg Etanercept pro ml. Sonstige Bestandteile: Pulver: Mannitol, Saccharose, Trometamol, Lösungsmittel: Wasser für Injektionszwecke, Benzylalkohol. Anwendungsgebiete: Polyartikuläre juvenile idiopathische Arthritis.

Gültig für alle Darreichungsformen:

Gegenanzeigen: Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile. Sepsis oder Risiko einer Sepsis. Eine Behandlung mit Enbrel sollte bei Patienten mit aktiven Infektionen, einschließlich chronischer oder lokalisierter Infektionen, nicht begonnen werden. Zusätzlich für Enbrel 25mg/ml Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen: Enbrel darf nicht bei Früh- oder Neugeborenen angewendet werden, weil das Lösungsmittel Benzylalkohol enthält. **Pharmakotherapeutische Gruppe:** Selektiv immunsuppressive Stoffe; **ATC-Code:** L04AA11. **Zulassungsinhaber:** Wyeth Europa Ltd., Huntercombe Lane South, Taplow, Maidenhead, Berkshire, SL6 0PH, UK. **Stand der Information:** Sept. 2006. **Abgabe:** rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten. **Weitere Angaben zu Anwendungsgebieten, Wirkmechanismus, Dosierung, Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen und Nebenwirkungen sind der veröffentlichten Fachinformation zu entnehmen.**

Bezeichnung des Arzneimittels: Remicade 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. **Qualitative und quantitative Zusammensetzung:** Jede Durchstechflasche Remicade enthält 100 mg Infliximab, einen chimären, monoklonalen IgG1-Antikörper, der aus einer mittels kontinuierlicher Perfusion kultivierten rekombinanten Zell-Linie hergestellt wird. Nach Rekonstitution enthält jeder ml 10 mg Infliximab. **Sonstige Bestandteile:** Saccharose, Polysorbat 80, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat. **Anwendungsgebiete:** *Rheumatoide Arthritis:* Remicade ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: Reduktion der Symptomatik und Verbesserung der körperlichen Funktionsfähigkeit bei: Patienten mit aktiver Erkrankung, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende Präparate, einschließlich Methotrexat, angesprochen haben. Methotrexat-naive Patienten oder Patienten, die nicht mit anderen DMARDs vorbehandelt wurden, mit schwergradiger, aktiver und fortschreitender Erkrankung. Bei diesen Patienten wurde anhand von radiologischen Untersuchungen eine Reduktion der Progressionsrate der Gelenkschäden nachgewiesen (siehe Abschnitt 5.1). *Morbus Crohn:* Remicade ist indiziert zur: Behandlung eines schwergradigen, aktiven Morbus Crohn bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einem Kortikosteroid und einem Immunsuppressivum nicht angesprochen haben oder die eine Unverträglichkeit oder medizinische Gegenanzeige für solche Therapien haben. Behandlung von aktivem Morbus Crohn mit Fistelbildung bei Patienten, die trotz einer vollständigen und adäquaten Therapie mit einer konventionellen Behandlung (einschließlich Antibiotika, Drainage und immunsuppressiver Therapie) nicht angesprochen haben. *Colitis ulcerosa:* Remicade ist indiziert zur: Behandlung der mittelschweren bis schweren aktiven Colitis ulcerosa bei Patienten, die auf eine konventionelle Therapie, einschließlich Kortikosteroide und 6-MP oder AZA, unzureichend angesprochen haben, oder die eine Unverträglichkeit oder medizinische Gegenanzeige für solche Therapien haben. *Ankylosierende Spondylitis:* Remicade ist indiziert zur: Behandlung der ankylosierenden Spondylitis bei Patienten mit schwerer Wirbelsäulensymptomatik und erhöhten serologischen Entzündungsparametern, die auf eine konventionelle Therapie unzureichend angesprochen haben. *Psoriasis-Arthritis:* Remicade ist in Kombination mit Methotrexat indiziert zur: Behandlung der aktiven und fortschreitenden Psoriasis-Arthritis bei Patienten, die nur unzureichend auf krankheitsmodifizierende, antirheumatische Präparate angesprochen haben. *Psoriasis:* Remicade ist indiziert zur: Behandlung der mittelschweren bis schweren Psoriasis vom Plaque-Typ bei Erwachsenen, die auf eine andere systemische Therapie, einschließlich Ciclosporin, Methotrexat oder PUVA, nicht angesprochen haben, bei denen eine solche Therapie kontraindiziert ist oder nicht vertragen wird (siehe Abschnitt 5.1). **Gegenanzeigen:** Patienten mit Tuberkulose oder anderen schweren Infektionen wie Sepsis, Abszessen und opportunistischen Infektionen (siehe Abschnitt 4.4). Patienten mit mäßiggradiger oder schwerer Herzinsuffizienz (NYHA Klasse III/IV) (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8). Remicade darf nicht Patienten verabreicht werden, bei denen aus der Anamnese eine Überempfindlichkeit gegenüber Infliximab (siehe Abschnitt 4.8), gegenüber anderen murinen Proteinen oder irgendeinem der Hilfsstoffe bekannt ist. **Schwangerschaft und Stillzeit:** Schwangerschaft: Post-Marketing Berichte von ungefähr 300 Schwangerschaften unter Infliximab zeigten keine unerwarteten Auswirkungen auf den Ausgang der Schwangerschaften. Wegen der TNF-Hemmung könnte durch die Anwendung von Infliximab während der Schwangerschaft die normale Immunantwort des Neugeborenen beeinflusst werden. Eine Studie zur Entwicklungstoxizität, die an Mäusen mit einem analogen Antikörper durchgeführt wurde, der die funktionelle Aktivität des murinen TNF selektiv hemmt, lieferte keinen Hinweis auf eine maternale Toxizität, eine Embryotoxizität oder eine Teratogenität (siehe Abschnitt 5.3). Die verfügbare klinische Erfahrung ist zu begrenzt, um ein Risiko auszuschließen. Eine Verabreichung von Infliximab während der Schwangerschaft wird deshalb nicht empfohlen. Frauen im gebärfähigen Alter: Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine adäquate Empfängnisverhütung anwenden und diese über mindestens 6 Monate nach der letzten Remicade-Behandlung fortführen. Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Infliximab in die Muttermilch übergeht oder nach der Aufnahme systemisch resorbiert wird. Da Humanimmunglobuline in die Muttermilch übergehen, dürfen Frauen nach der Remicade-Behandlung mindestens 6 Monate lang nicht stillen. **Zulassungsinhaber:** Centocor B.V., Einsteinweg 101, 2333 CB Leiden, Niederlande. **Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig. **Stand der Information:** 28. Februar 2006. **Weitere Angaben zu Dosierung, Art und Dauer der Anwendung, Neben- und Wechselwirkungen und zu den Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung sind der „Austria-Codex“-Fachinformation zu entnehmen.**



<http://www.springer.com/journal/12545>

Wiener Medizinische Wochenschrift – Skriptum

ISSN: 1613-3803 (print version)

Journal no. 12545